

VOL. 112

OCTOMBRIE - DECEMBRIE
2008

ISSN: 0048-7848

Nr. 4

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

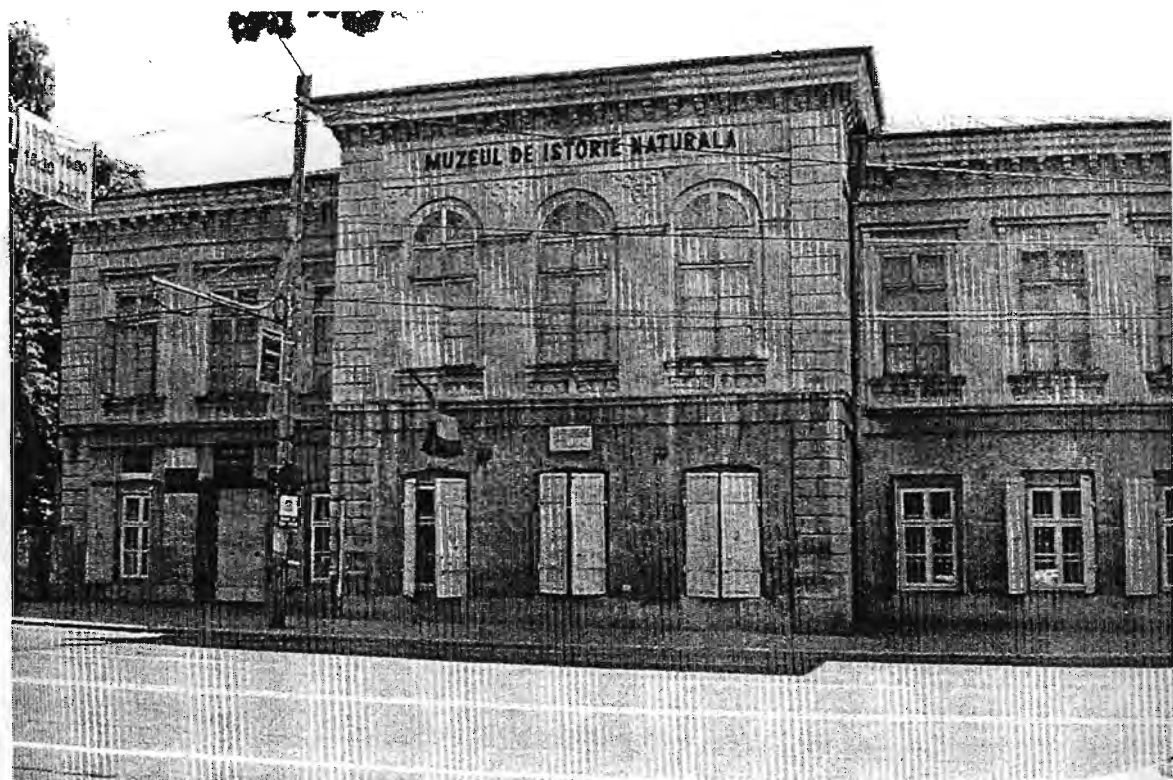
A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI
DIN IAȘI



Revista este inclusă în
INDEX MEDICUS
și în **MEDLINE**

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicații.
On désire établir l'échange avec d'autres publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch einzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte pubblicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

**Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887,
primul număr apărând în luna ianuarie.
Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887,
the first issue come out in January.**



Sediul Societății de Medici și Naturaliști Iași

**COMITETUL
SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI IAȘI**

PREȘEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREȘEDINȚI
CORNELIU DIACONU, NORINA CONSUELA FORNA,
GEORGE IOAN PANDELE, VALERIU RUSU, **MIRCEA ZAMFIR**

SECRETAR
CONSTANTIN IORDACHE

TREZORIER
AUREL IVAN

CENZORI
ELENA BUTNARU, GHEORGHE COSTĂCHESCU, ȘTEFAN LĂCĂTUȘU

PREȘEDINȚI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, GHEORGHE SCRIPCARU, ALLA VĂȚĂ

PREȘEDINȚII SECȚIILOR ȘI CERCURILOR

SECȚII

Ovidiu Brumaru
Elena Butnaru
Gheorghe Costăchescu
Corneliu Diaconu
Norina Consuela Forna
Anca Irina Galaction
Viorica Gavăț
Ioana Grigoraș
Traian Mihăescu
Maria Sultana Mihailovici
Doina Mihalache
Gheorghe Vasile Moscaliuc
Mihai Nechifor
George Ioan Pandeale
Dumitru Păduraru
Liviu Pendefunda
Gheorghe Petrescu
Carol Stanciu

CERCURI

Vasile Astărăstoae
Eduard Bild
Rodica Marieta Chiriac
Vasile Chiriță
Dorin Chiseliță
Vasile Costinescu
Constantin Eremia Cotrutz
Eusebiu Vlad Gorduza
Jan Hurjui
Nicolae Ianovici
Dan Mărțu
Ostin Costel Mungiu
Dragoș Negru
Zenaida Petrescu
Georgeta Sinițchi
Felicia Ștefanache
Eusebie Zbranca

**REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI DIN IAȘI**

THE MEDICAL-SURGICAL JOURNAL
PHYSICIANS AND NATURALISTS SOCIETY, IAȘI, ROMANIA

EDITOR / PUBLISHER: Societatea de Medici și Naturaliști din Iași

COLEGIUL EDITORIAL / ADVISORY BOARD

Monica Acalovschi – Cluj-Napoca	Ion Haulică – Iași
Cătălina Arsenescu-Georgescu – Iași	Jean Maublant – Clermont-Ferrand
Dumitru Buiuc – Iași	Traian Mihăescu – Iași
Eugen Carasevici – Iași	Evelina Moraru – Iași
Dorin Chiselită – Iași	Dan Niculescu – Iași
Roxana Chiriță – Iași	Constantin Romanescu – Iași
Constantin Ciufecu – București	Adrian Săftoiu – Craiova
Tudorel Ciurea – Craiova	Viorel Scripcariu – Iași
Vasile Costinescu – Iași	Ion Sporea – Timișoara
Maria Covic – Iași	Carol Stanciu – Iași
Mihai Dan Datcu – Iași	Ursula Stănescu – Iași
Leon Dănăilă – București	Cristinel Ștefănescu – Iași
Vasile Dorneanu – Iași	Eugen Tărcoveanu – Iași
Cristian Dragomir – Iași	Anca Trifan – Iași
Mircea Grigorescu – Cluj-Napoca	H. Van Damme – Liège

COLEGIUL DE REDACȚIE / EDITORIAL BOARD

Redactor șef

Valeriu Rusu

Redactori șefi adjuncți

Doina Azoicăi, Adrian Covic, Norina Consuela Forna, Gabriel Ungureanu

Secretar de redacție

Lucian Laurențiu Indrei

Redactori

Mihaela Munteanu, Ioana Dana Alexa, Corina Dima-Cozma, Simona Manea, Camelia Cojocariu, Emil Anton, Radu Dănilă, Radu Moldovanu, Cipriana Ștefănescu, Carmen Lăcrămioara Zamfir, Eusebiu Vlad Gorduza, Carmen Pânzaru, Florin Dumitru Petrariu, Irina-Draga Căruntu, Gianina Iovan, Irina Grădinaru, Anca Miron, Cristina Gabriela Tuchiluş, Alexandru Dan Ciochină, Gheorghe Iacob

E-mail

rev_med_chir@yahoo.com

Site

www.revmedchir.ro

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A „SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI” DIN IAȘI

REDACȚIA ȘI ADMINISTRAȚIA : IAȘI, BULEVARDUL INDEPENDENȚEI 16, 700098

Cont Banca Comercială Română filiala Iași RO72RNCB0175033604340001

Telefon 0232-216772 ; e-mail : rev_med_chir@yahoo.com

SUMAR

EDITORIAL

V. Rusu: Omul bionic - determinant al evoluției medicinei actuale 875

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂȚI

Oana Grigorescu, Cătălina-Mihaela Luca, Evelina Moraru: Structura și replicarea virusului hepatitic C, cheia viitoarelor ținte terapeutice 877

Cristina Lăcătușu, B. Mihai, Cristina Cijevschi-Prelipcean, Cătălina Mihai, Mariana Gaur: Adipocitokinele și steatohepatita nonalcoolică 882

L. Săndulache, C. Stanciu: Prevalența și rolul infecției cu *Helicobacter pylori* în determinarea unor complicații gastroduodenale și hepatice la pacienții cu ciroză hepatică 890

Mihaela Busuioc, P. Gusbeth-Tatomir, A. Covic: Noi strategii terapeutice în boala cronică de rinichi 896

ARTICOLE ORIGINALE

Germaine Săvoiu, Simona Drăgan, O. Fira-Mladinescu, Corina Gorun, Lavinia Noveanu, Anca Tudor, Danina Muntean, Georgeta Mihalaș: Corelațiile dintre grosimea intima-media la nivelul arterei carotide interne și nivelele acidului uric seric la pacienții hipertensivi 902

Viviana Aursulesei, Georgeta Datcu, M.D. Datcu: Valoarea metodei Complior în studiul disfuncției endoteliale la pacienții hipertensivi 908

Camelia Cojocariu, Anca Trifan, Maria Sultana Mihailovici, M. Danciu, C. Stanciu: Studiul hemosiderozei hepatice în hepatopatiile cronice virale 914

A. Covic, A. Schiller, Oana Constantinescu, V. Bredeșan, Adelina Mihăescu, N. Olariu, Anca Seica, V. Cepoi, P. Gusbeth-Tatomir: Boala cronică de rinichi în România: care este prevalența reală în populația generală adultă? 922

Magdalena Stârcea, Mihaela Munteanu, Gabriela Coman, Cristiana Dragomir, O. Brumariu: Infecția urinară la copil. Aspecte ale diagnosticului bacteriologic 932

Roxana-Gabriela Bahnea, A. Ivan, E. Cârdei, Mihaela Cătălina Luca, Otansa Stoica, Mariana Luca: Studiu clinic și de laborator, retrospectiv, asupra cazurilor de toxocaroză la copiii spitalizați în perioada 2005-2008 938

Geta Mitrea, A.G. Dimitriu, Maria Stamatin: Aspecte practice de diagnostic în cardiomiopatia posthipoxică perinatală 942

D. Naconecini, Maria-Rodica Prodan, Elena Leca-Radu, Anca Indrei, Felicia Ștefanache: Evaluarea afectării psiho-cognitive în perioada precoce post-stroke (AVC) 947

Roxana Costan, E. Zbranca, I. Gotca, Diana Călătoru, V. Costan, Veronica Mocanu: Evaluarea complianței la suplimentarea cu vitamină D și calciu sub formă de pâine fortifiată la persoanele în vârstă 951

Adriana Cosmescu, Doina Felea, Silvia Mățășaru: Hipoglicemiile severe la copilul și adolescentul cu diabet zaharat de tip 1 955

CAZURI CLINICE

Monica Pop, Ioana Ghigolea, Alina Mureșan, Ruxandra Râjnoveanu, Ramona Dadu, Aurora Pui: Tuberculoză sau sarcoidoză 959

CHIRURGIE

ARTICOLE ORIGINALE

- R.F. Popa, Cristina Popa, Ioana Grigoraș, Khawa Zaib, Ahmad Raza, Genoveva Baroi, Viviana Aursulesei : Partial Infection of the Aorto-Uni(Bi)Femoral Graft, Partial Conservation and Replacement with Autologous Material. Is It a Reality? 965
- D. Nemescu, M. Onofriescu : Variația frecvenței cardiace fetale intrapartum asociată creșterii liniei de bază T/QRS la fetoșii cu acidoză 972
- D. Ion, R. Stoian, G. Pariza, Alexandra Bolocan, Carmen Iuliana Mavrodin, M. Ciurea : Hernii incizionale cu localizări particulare. Modalități de protezare 980

TEHNICI ȘI METODE

- B.A. Ionașcu, G. Bănceanu, Zenovia Florentina Pricop, Livia Sandu : Comparatie între tehnica istmopexiei Dan Alessandrescu și tehnica imaginată de autor în rezolvarea chirurgicală a prolapsului uterin gradul III asociat cu incontinență urinară și a prolapsului de boltă vaginală 986
- O. Alexa, B. Veliceasa, C. Puha, I. Popia : Sutura percutană cu Tenolig® în rupturile tendonului achilean 993

CAZURI CLINICE

- Mihaela Perșea, S. Luncă, C. Moroșanu : Plagă axilară cu secțiune completă nervoasă și vasculară. REZultate funcționale. Caz clinic 999
- Iulia Munteanu, S. Ștefan, Anca Isloș, I.C. Coca, Genoveva Baroi, L. Radu, A. Lăpușneanu, Camelia Tamaș : Strategia terapeutică chirurgicală în plăgile cu risc vital cu leziuni multiple de organ. Prezentare de caz 1003
- Cristina David, Ivona Lupașcu, Demetra Socolov, Valeria Vișan : Chist ovarian gigant asociat cu sarcina 1007

ȘTIINȚE FUNDAMENTALE

ARTICOLE ORIGINALE

- M. Balasanian, Magda Bădescu, Gioconda Dobrescu : Leziuni miocardice induse de către stresul oxidativ la șobolan. Studiu morfopatologic experimental 1012
- D. Mihu, N. Costin, Carmen Mihaela Mihu, Ligia Daniela Blaga, Raluca Bogdana Pop : C-Reactive Protein, Marker for Evaluation of Systemic Inflammatory Response in Preeclampsia 1019
- Mihaela Ciobănică, Corina Cianga, Irina-Draga Căruntu, Georgiana Grigore, P. Cianga : Factorii de creștere ai țesutului conjunctiv, CTGF și Cyr61, în hipercreșterea gingivală indusă medicamentos. Model experimental animal 1026

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR

ARTICOLE ORIGINALE

- Maria Liliana Iliescu, C. Botez, Georgeta Zanoschi : Studiu privind morbiditatea prin boli digestive într-un spital militar în perioada 1995-2003 1034
- Maria Emilia Oancă, A. Ivan, Alina Manole, Mioara Matei, Doina Azoică : Cercetări clinico-epidemiologice, retrospective, pe un lot de 2888 bolnavi spitalizați pentru hipertensiune arterială esențială și complicațiile sale, în județul Bacău, în perioada 1996-2007 1038
- I. Dănilă, Iulia Săveanu, Adina Evghenikos, Carina Balcos : Educația pentru sănătatea orală, factor esențial de promovare a sănătății orale 1043
- Antoneta Maria Ilie, Alina Manole, Mioara Matei, M. Manole, Mihaela Trifan, A. Ivan : Cercetări clinico-epidemiologice, retrospective, pe două loturi de bolnavi cu hepatită virală A, asistați în serviciile de profil, din județele Suceava și Botoșani, în perioada 1996-2007 1050

MEDICINĂ DENTARĂ

ACTUALITĂȚI

- Cristina Popa, Carmen Stelea, R.F. Popa, Eugenia Popescu : Leziuni pigmentare endogene orale și periorale 1054
- Carmen Stelea, Cristina Popa, Mihaela Maștei, Eugenia Popescu : Actualități privind vindecarea plăgii postextracționale 1061

ARTICOLE ORIGINALE

- Liliana Foia, Vasilica Toma, Didona Ungureanu, Mihaela Zlei, Anca Indrei, Doriana Forna, Danisia Haba, Sonia Nanescu : Evaluarea afectării teritoriilor orale în diabetul zaharat indus experimental prin analiza unor markeri în fluidul gingival 1066
- E. Gheban, Norina Consuela Forna : Comportamentul biomecanic al protezelor parțiale din acrilat flexibil 1072
- Monica Banișă, Cătălina Pisoschi, Camelia Stănculescu, Monica Scriciu, Mihaela Tuculină, Veronica Mercuș, Irina-Draga Căruntu : Idiopathic Gingival Hypertrophy. A Morphological Study and a Review of Literature 1076
- Rodica Fanea, Maria Voroneanu : Pacientul, marker de eșec al evoluției post-operatorii în chirurgia dento-aveolară 1084
- E. Gheban, Norina Consuela Forna : Aspecte ale comportamentului biologic al materialului siliconic Rubber RS 330T-RTV 1088

FARMACIE

ARTICOLE ORIGINALE

- Cătălina Elena Lupușoru, M. Zagnat, Cristina Mihaela Ghiciuc, R. Lupușoru, Ursula Stănescu, Em. Grigorescu : Efectul antistres al totalului saponozidic extras din rădăcinile de *Aralia mandshurica* cultivate în Moldova 1092
- Laura Bucur, Gh. Țărâlungă, Rodica Alecsandrescu, Ticuța Negraru, Viorica Istudor : Evaluarea acțiunii biologice a unui preparat dermatologic pe bază de extract moale din flori de *Elaeagnus angustifolia* L. 1098
- Cătălina Daniela Stan, Alina Ștefanache, Gladiola Țăntaru, Antonia Poiată, M. Dumitrache, D.E. Diaconu, Lenuța Profire : Posibilități de obținere a etil-succinatului de eritromicină 1104

BIOINGINERIE MEDICALĂ

ARTICOLE ORIGINALE

- Anca Irina Galaction, D. Cașcaval : Studiu comparativ al separării acizilor p-aminobenzoic și p-hidroxibenzoic prin extracție reactivă 1110
- R. Ciorap, D. Zaharia, C. Corciovă, Monica Ungureanu, R. Lupu, A. Stan : Dispozitiv wireless pentru monitorizarea pacienților cu afecțiuni cronice 1115

TERMINOLOGIE MEDICALĂ

- R.G. Răcilă, Irena Răileanu, V. Rusu : Influențe germane asupra terminologiei medicale românești 1120

VIAȚA UNIVERSITARĂ

- Norina Consuela Forna : Evaluarea Facultății de Medicină Dentară din Iași de către comisia CID-CDF 1127

IN MEMORIAM

- Prof. Dr. George Emil Palade 1129
- Prof. Dr. Constantin Bârcă 1132
- Prof. Dr. Mihai Stoian 1134

INDEX AUTORI

- INDEX CUVINTE CHEIE 1139

CONTENTS

EDITORIAL

- V. Rusu : Bionic Man - Medical Evolution Determinant 875

INTERNAL MEDICINE - PEDIATRICS

UPDATES

- Oana Grigorescu, Cătălina-Mihaela Luca, Evelina Moraru : Structure and Replication of Viral Hepatitis C Virus, the Key to Future Therapeutic Goals 877
- Cristina Lăcătușu, B. Mihai, Cristina Cijevschi-Prelipcean, Cătălina Mihai, Mariana Graur : Adipocytokines and Nonalcoholic Steatohepatitis 882
- L. Săndulache, C. Stanciu : Prevalence and Role of *Helicobacter pylori* Infection in Some Gastrointestinal and Hepatic Complications in Cirrhotic Patients 890
- Mihaela Busuioc, P. Gusbeth-Tatomir, A. Covic : The Management in Chronic Kidney Disease (CKD) 896

ORIGINAL PAPERS

- Germaine Săvoiu, Simona Drăgan, O. Fira-Mladinescu, Corina Gorun, Lavinia Noveanu, Anca Tudor, Danina Muntean, Georgeta Mihalas : Correlations Between Carotid Intima-Media Thickness and Serum Uric Acid Levels in Hypertensive Patients 902
- Viviana Aursulesei, Georgeta Datcu, M.D. Datcu : The Value of Complior Method for Studying the Endothelial Dysfunction in Hypertensive Patients 908
- Camelia Cojocariu, Anca Trifan, Maria Sultana Mihailovici, M. Danciu, C. Stanciu : Liver Hemosiderosis Study in Chronic Viral Hepatitis 914
- A. Covic, A. Schiller, Oana Constantinescu, V. Bredeșean, Adelina Mihăescu, N. Olariu, Anca Seica, V. Cepoi, P. Gusbeth-Tatomir : Stage 3-5 Chronic Kidney Disease : What Is the Real Prevalence in Romania ? 922
- Magdalena Stârcea, Mihaela Munteanu, Gabriela Coman, Cristiana Dragomir, O. Brumariu : Urinary Tract Infection in Children. Aspects of Microbiological Diagnosis 932
- Roxana-Gabriela Bahnea, A. Ivan, E. Cârdei, Mihaela Cătălina Luca, Otansa Stoica, Mariana Luca : Study on the Cases of Toxocariasis Hospitalised in the Paediatric Diseases Clinic of Iași Between 2005-2008 938
- Geta Mitrea, A.G. Dimitriu, Maria Stamatina : Practical Diagnosis Aspects in Perinatal Posthypoxic Cardiomyopathy 942
- D. Naconecini, Maria-Rodica Prodan, Elena Leca-Radu, Anca Indrei, Felicia Ștefanache : Psychocognitive Impairment Evaluation in Early Poststroke Period 947
- Roxana Costan, E. Zbranca, I. Gotca, Diana Călătoru, V. Costan, Veronica Mocanu : Compliance with Bread Fortified with Vitamin D and Calcium in Elderly 951
- Adriana Cosmescu, Doina Felea, Silvia Mățășaru : Severe Hypoglycemia in Children and Adolescents Suffering from Type 1 Diabetes Mellitus 955

CASE REPORTS

- Monica Pop, Ioana Ghigolea, Alina Mureșan, Ruxandra Rădnoveanu, Ramona Dadu, Aurora Pui : Tuberculosis or Sarcoidosis 959

SURGERY

ORIGINAL PAPERS

- R.F. Popa, Cristina Popa, Ioana Grigoraș, Khawa Zaib, Ahmad Raza, Genoveva Baroi,

- Viviana Aursulesei : Partial Infection of the Aorto-Uni(Bi)Femoral Graft, Partial Conservation and Replacement with Autologous Material. Is It a Reality ? 965

- D. Nemescu, M. Onofriescu : Intrapartum Fetal Heart Rate Changes During Baseline T/QRS Rise Events in Acidotic Fetuses 972

- D. Ion, R. Stoian, G. Pariza, Alexandra Bolocan, Carmen Iuliana Mavrodin, M. Ciurea : Incisional Hernias with Particular Topography. Alloplastic Procedures 980

TECHNIQUES AND METHODS

- B.A. Ionașcu, G. Bănceanu, Zenovia Florentina Pricop, Livia Sandu : Comparison Between Alessandrescu's Istmopexy Technique and That Imagined by Author in Surgical Treatment of Grade III Genital Prolapse Associated with Urinary Incontinence and Vaginal Vault Prolapse 986

- O. Alexa, B. Veliceasa, C. Puha, I. Popia : Percutaneous Repair of Achilles Tendon Rupture. A Technical Note 993

CASE REPORTS

- Mihaela Perșea, S. Luncă, C. Moroșanu : Axillary Wound with Complete Vasculo-nervous Section. Functional Outcome 999

- Iulia Munteanu, S. Ștefan, Anca Isloi, I.C. Coca, Genoveva Baroi, L. Radu, A. Lăpușneanu, Camelia Tamaș : Surgical Therapeutic Strategy in Vital Risk Polytrauma with Multiple Organ Injuries. Case Report 1003

- Cristina David, Ivona Lupășcu, Demetra Socolov, Valeria Vișan : Large Ovarian Cyst Associated with Pregnancy. Case Report 1007

BASIC SCIENCES

ORIGINAL PAPERS

- M. Balasanian, Magda Bădescu, Gioconda Dobrescu : Myocardial Injuries Induced by Oxidative Stress in Rat. Experimental Morphopathological Study 1012

- D. Mihu, N. Costin, Carmen Mihaela Mihu, Ligia Daniela Blaga, Raluca Bogdana Pop : C-Reactive Protein, Marker for Evaluation of Systemic Inflammatory Response in Preeclampsia 1019

- Mihaela Ciobănică, Corina Cianga, Irina-Draga Căruntu, Georgiana Grigore, P. Cianga : Connective Tissue Growth Factors, CTGF and Cyr61, in Drug-induced Gingival Overgrowth. An animal Model 1026

PREVENTIVE MEDICINE - LABORATORY

ORIGINAL PAPERS

- Maria Liliana Iliescu, C. Botez, Georgeta Zanoschi : Hospital Admissions for Digestive Diseases : 1995-2003 Morbidity in a Military Hospital 1034

- Maria Emilia Oancă, A. Ivan, Alina Manole, Mioara Matei, Doina Azoicăi : Retrospective Clinical Epidemiological Research on a Sample of 288 Inpatients Admitted for Essential Arterial Hypertension and Its Complications in Bacău County Between 1996-2007 1038

- I. Dănilă, Iulia Săveanu, Adina Evghenikos, Carina Balcos : Education for Oral Health, an Essential Factor for Improvement of the Oral Health 1043

- Antoneta Maria Ilie, Alina Manole, Mioara Matei, M. Manole, Mihaela Trifan, A. Ivan : Retrospective Clinical Epidemiological Research on Two Samples of Patients Suffering from Viral Hepatitis A, Assisted in Specified Services from Suceava and Botoșani Counties Between 1996-2007 1050

DENTAL MEDICINE

UPDATES

- Cristina Popa, Carmen Stelea, R.F. Popa, Eugenia Popescu : Oral and Perioral Endogenous Pigmented Lesions 1054

EDITORIAL

OMUL BIONIC
DETERMINANT AL EVOLUȚIEI MEDICINII ACTUALE

Când, în 1958, Jack E. Steele crea cuvântul *bionics* - *bionică* pornea de la termenii *biology* și *electronics*. Unii autori susțin că *bionică* ar avea o etimologie greacă: *bion*, însemnând *unitate de viață*, iar sufixul *ic* având sensul de *în maniera, asemănător*. Anterior, în 1950, Otto Schmitt elaborează denumirea de *biomimetics* - *biomimetică*, în prezent existând și denumiri relativ sinonime *biognosis*, *biomimcry* sau *bionical creativity engineering*. Acestea din urmă sunt utilizate îndeosebi în domeniul tehnologiei, termenul de *bionică* fiind preferat în medicină.

În definiția sa cea mai generală, *bionica* reprezintă un domeniu interdisciplinar cu caracter aplicativ având ca scop modelarea unor structuri și/sau funcții ale unor sisteme animale pentru crearea unor dispozitive utile în știință și tehnică. Sunt modelate acele structuri sau funcții care s-au perfecționat datorită adaptării unor animale la mediul biologic. Într-o formulare mai directă, *bionica* este un domeniu de cercetare în care sursa de inspirație este reprezentată de organismele vii. Acestea, indiferent de poziția din ierarhia biologică, prezintă uneori structuri sau organe extrem de perfecționate. S-a afirmat că *bionica* reproduce sau copiază invențiile, patentele naturii. În realitate, în natură nu se inventează nimic, ci are loc un proces de adaptare și de selecție.

Un termen mai recent (Joël de Rosnay, 1981) este *biotica*, denumire generală pentru aplicațiile în biologie ale informaticii, microelectronicii și automaticii.

Bionica medicală s-a conturat încă din anii 70 ai secolului trecut ca un domeniu

distinct. Primul proiect care sugera o dezvoltare ulterioară de interes consta în realizarea unor proteze ale membrilor superioare comandate bioelectric. Abia în 2007 s-a finalizat *brațul bionic* (*bionic arm*), o realizare excepțională.

În evoluția surprinzătoare a bionicii medicale din ultimii ani, asimilarea mijloacelor oferite de biotica precum și evoluția biologiei moleculare au avut un rol determinant. Astfel încât în prezent s-au multiplicat posibilitățile de reparare în cazurile cele mai diverse de handicap rezultat consecutiv afectării patologice a unui organ sau chiar sistem. *Omul bionic* a devenit astfel o realitate.

În continuare vom enumera o serie de progrese semnificative din *bionica medicală*, asupra unora dintre acestea revenind cu date suplimentare, probabil, într-un editorial viitor.

Deocamdată să observăm că prelungirea vieții antrenează creșterea numărului persoanelor cu handicap și, implicit, a numărului de candidați la soluțiile pe care le oferă *bionica medicală*. Deocamdată, accesul pacienților la mijloacelor bionicii medicale este adesea mai curând un privilegiu accesibil în țările dezvoltate, dar numai celor cu resurse materiale proprii.

Ajungând și la enumerarea anunțată mai sus: •începem cu *creierul și sistemul neuromuscular*, unde cele mai bune rezultate s-au obținut în controlul contracțiilor musculare în paralizările consecutive secțiunilor totale de măduvă, localizate sub segmentul cervical al măduvei spinării; se află în faza de experiment obținerea unei *mâini robotizate dirijată prin gândire* (fiind utilizate feno-

Carmen Stelea, Cristina Popa, Mihaela Maftai, Eugenia Popescu: Recent Outlines in Postextractional Healing 1061

ORIGINAL PAPERS

- Liliana Foia, Vasilica Toma, Didona Ungureanu, Mihaela Zlei, Anca Indrei, Doriană Forna, Danisia Haba, Sonia Nanescu: Evaluation of Oral Injuries in Experimental Induced Diabetes Mellitus by Analysis of Some Gingival Fluid Markers 1066
- E. Gheban, Norina Consuela Forna: The Biomechanical Behaviour of the Flexible Acrylic Partial Prosthetics 1072
- Monica Baniță, Cătălina Pisoschi, Camelia Stănculescu, Monica Scriciu, Mihaela Țuculină, Veronica Mercuț, Irina-Draga Cărunțu: Idiopathic Gingival Hypertrophy. A Morphological Study and a Review of Literature 1076
- Rodica Fanea, Maria Voroneanu: Patient, Marker of Failure of Post-operative Progress in Dento-alveolar Surgery 1084
- E. Gheban, Norina Consuela Forna: Aspects of the Biological Behaviour of the Rubber RS 330T-RTV Silicone Material 1088

PHARMACY

ORIGINAL PAPERS

- Cătălina Elena Lupușoru, M. Zagnat, Cristina Mihaela Ghiciuc, R. Lupușoru, Ursula Stănescu, Em. Grigorescu: The Antistress Effect of the Saponin Summ Extracted from Roots of *Aralia mandshurica* cultivated in Moldavia 1092
- Laura Bucur, Gh. Țărălungă, Rodica Alecsandrescu, Ticuța Negraru, Viorica Istudor: Evaluation of Biological Activity of a Dermatological Preparation with *Elaeagnus angustifolia* L. Flower Soft Extract 1098
- Cătălina Daniela Stan, Alina Ștefanache, Gladiola Țăntaru, Antonia Poiată, M. Dumitrache, D.E. Diaconu, Lenuța Profire: Erythromycin Ethylsuccinate Obtaining Possibilities .. 1104

MEDICAL BIOENGINEERING

ORIGINAL PAPERS

- Anca Irina Galaction, D. Cașcaval: Comparative Study on Separation of p-Aminobenzoic and p-Hidroxybenzoic Acids by Reactive Extraction 1110
- R. Ciorap, D. Zaharia, C. Corciovă, Monica Ungureanu, R. Lupu, A. Stan: Wireless Device for Monitoring the Patients with Chronic Disease 1115

MEDICAL TERMINOLOGY

- R.G. Răcilă, Irena Răileanu, V. Rusu: German Influences on Romanian Medical Terminology 1120

UNIVERSITARY LIFE

- Norina Consuela Forna: Iași School of Dental Medicine Evaluation by CID-CDF Commision 1127

IN MEMORIAM

- Prof. Dr. George Emil Palade 1129
- Prof. Dr. Constantin Bărcă 1132
- Prof. Dr. Mihai Stoian 1134

- INDEX AUTHORS 1136

- INDEX KEY WORDS 1139

menele biofizice care însoțesc procesele de gândire); sunt disponibile *căști EPOC* pentru interacțiunea creier – calculator (firma *Emotiv Systems*); *implantarea la nivelul creierului de cipuri* cu programe prestabilite utile (cu riscuri în relație cu conținutul programelor); transferul de celule cerebrale între indivizi, dar numai la animale, o tehnică extrem de dificilă, pe care o stăpânesc doar 5 cercetători din lume, după cum afirmă *Manfred Galer* de la *Institutul Max Planck – Germania*; •*soluție video pentru nevăzători*, compania americană *Second Sight* concepând o video-cameră montată pe o pereche de ochelari; video-camera captează imaginile din mediu și le transmite prin semnale *wireless* unor microelectrozi atașați retinei; •*înlocuirea chirurgiei plastice a sânelui și a utilizării punților de silicon* cu injectarea de celule stem care se multiplică și cresc pe o matrice de collagen; •*obținerea unor organe de rezervă*: o noutate excepțională o reprezintă realizarea *primei inimi artificiale*, produsă de grupul condus de *prof. Alain Carpentier (Spitalul George Pompidou – Paris)* în colaborare cu ingineri de la compania aerospațială *EADS*; inima artificială este un sistem creat din titan, țesut animal și tehnologie balistică, reprezentând o replică perfectă a organului uman; realizarea și testarea ei au costat 55 milioane de euro; după testarea pe 20 de bolnavi voluntari, dacă prototipul va fi reprodus în masă, prețul inimii artificiale este estimat la 149 000 euro; •*prima inimă bioartificială (Dorys Taylor*

et al., *Nature – Medicine*, 13 ian. 2008) realizată din inima de șobolan care, mai întâi, este decelularizată (conservându-se doar matricea extracelulară) și apoi la nivelul său sunt injectate celule cardiace neonatale care generează rapid țesut cardiac; după 8 zile inima bioartificială se contractă sub acțiunea unui impuls electric; •*crearea unor „imprimante de organe”* încărcate cu celule specifice, nutrienți și substanțe care accelerează creșterea organelor (factori de creștere); pe această cale se obțin ficatul, rinichii și chiar inima; •*mâna artificială*, cea mai importantă realizare recentă fiind *brațul bionic – bionic arms*, soluția obținută în laboratoarele firmei scoțiene *Touch Bionics* fiind considerată invenția bionică nr. 1 a anului 2007 în *Marea Britanie*; •*soluție pentru combaterea infertilității la bărbați*, prin recoltarea de la aceștia de pulpă dentară foarte bogată în celule stem, care sunt injectate în testicule la șoareci; lichidul seminal format, care este de fapt de bărbat, este utilizat pentru a fertiliza un ovul; •*picioare inteligente* produse de *compania islandeză Ossur*, care ar putea depăși chiar eficacitatea membrelor inferioare ale omului; a fost mult mediatizat, cu ocazia ultimei olimpiade, cazul atletului sud-african *Oscar Pistorius*, lipsit de ambele picioare de la jumătatea gambelor în jos. Datorită protezelor inteligente, el este capabil să alerge umăr la umăr cu orice sprinter care concurează pe ambele picioare.

Și cu aceasta, inventarul *omului bionic* nu este complet și se află în continuă evoluție.

Valeriu Rusu
redactor șef

STRUCTURA ȘI REPLICAREA VIRUSULUI HEPATITIC C, CHEIA VIITOARELOR ȚINTE TERAPEUTICE

Oana Grigorescu¹, Cătălina-Mihaela Luca², Evelina Moraru¹

Universitatea de Medicină și Farmacie “Gr.T. Popa” Iași

Facultatea de Medicină

1 Clinica a III-a Pediatrie

2 Clinica de Boli Infecțioase

STRUCTURE AND REPLICATION OF VIRAL HEPATITIS C VIRUS, THE KEY OF THE FUTURE THERAPEUTIC GOALS (Abstract): This paper reviews literature data on the hepatitis C virus. Hepatitis C virus is a positive-sense, single-stranded RNA virus. It is a genetically variable virus and it is estimated that the dominant viral sequence changes every few weeks. At least 6 genotypes are now recognized. All of this genotypes appear to have a similar effect on the liver but, the duration and response to therapy is strongly influenced by them. A complete understanding of this virus will greatly facilitate new antiviral agents. **Key words:** GENOME, GENOTYPE, REPLICATION, ANTIVIRAL AGENT

De la depistarea sa și până în prezent, virusul hepatitic C a fost studiat intens de grupuri de oameni de știință implicate atât în învățământ, cât și în industrie. În ciuda acestor implicări, progresele au fost mici și cunoștințele noastre curente rămân fragmentare. Istoricul natural al bolii cauzate de virusul hepatitic C (cunoscută mult timp ca hepatită non-A, non-B) a fost greu de studiat fiindcă nu exista un model pe animale suficient de apropiat. Și totuși, multe din ceea ce înțelegem despre virus și boala asociată au o mare probabilitate de schimbare în următorii ani (1).

Virusul hepatitic C (VHC) identificat în 1989 de Choo și colaboratorii este primul virus descoperit prin clonare moleculară, utilizându-se o bibliotecă de secvențe de ADNc și aparține familiei Flaviviridae, alături de virusul febrei galbene și prin analogie, structura și funcțiile diferitelor părți din VHC au putut fi descoperite (2).

VHC la microscopul electronic (fig. 1) apare ca fiind o particulă virus-like cu an-

velopă a cărei diametru este de 50-60 nm. Genomul său este format dintr-un lanț monocatenar cu sens pozitiv de ARN, fiind înconjurat de un înveliș proteic - *nucleocapsidă*, care îl protejează de atacul enzimatic și de șocurile mecanice, iar la exterior se află *anvelopa*, un înveliș format din proteine și lipide.

Genomul ARN-VHC are o lungime de aproximativ 10000 nucleotide, constând într-o singură fereastră deschisă de citire și

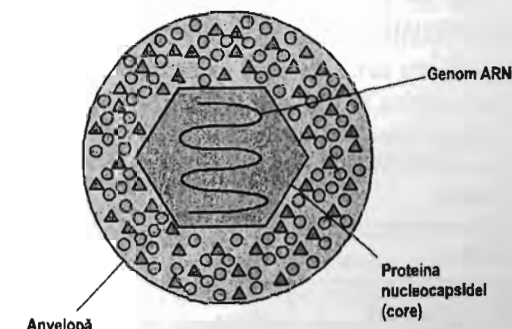


Fig. 1. Structura virusului hepatitic C (după Parana R.)

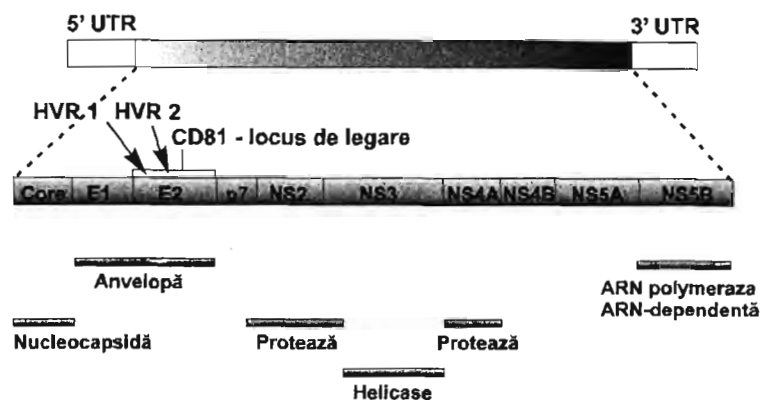


Fig. 2. Genomul virusului hepatitic C și poliproteinele exprimate (după Bartenschlager R.)

două regiuni care nu codează proteine, numită *regiune necodificatoare*. Codifică o singură poliproteină de aproximativ 3000 de aminoacizi, care este clivată în proteine structurale și proteine nestructurale/proteine reglatoare.

Regiunile structurale ale genomului (fig. 2) codează proteinele nucleocapsidei (core) și două proteine ale anvelopei (E₁ și E₂). Două regiuni în E₂, numite *regiuni hipervariabile 1 și 2* (HVR₁ și HVR₂) au o rată ridicată de mutații și se crede că aceste zone, aflate sub permanenta presiune a sistemului imun al gazdei, se schimbă în vederea evitării depistării. De asemenea se consideră că E₂ conține informații codificate pentru locul de legare a CD81, purtătorul receptorului VHC care se exprimă pe hepatocit și limfocitul B (3,4,5).

La fel ca multe virusuri de tip ARN, rata mutațiilor virusului hepatitic C este

foarte mare. Aceasta înseamnă că în fiecare persoană infectată se multiplică virusi diferiți, fiecare variind prin câteva nucleotide și 1-2 aminoacizi, adică virusul există sub forma unei populații formate din specii (quasispecii) diferite de virusuri strâns înrudiți. În timp, doar una din aceste specii virale diferite se adaptează mai bine și devin dominante, astfel încât populația virală se schimbă la fiecare câteva săptămâni. Aceste schimbări pot ajuta virusul hepatitic C să eludeze sistemul imun. Nu este de mirare că la fiecare pacient infectat găsim un „cocktail viral” ușor modificat și că populația virală nu este identică la nici una din persoanele infectate. Totuși persoanele care au prezentat inițial aceeași sursă de infectare vor dezvolta o populație virală înrudită, iar prin examinarea secvențelor virale, se poate determina că sursa de infectare este comună. O astfel de analiză este de

TABELUL I
Terminologia legată de heterogenitatea genomică a VHC

Terminologie	Definiție	Similaritate nucleotidică %*
Genotip	Grup major genetic bazat pe similaritatea secvențelor nucleotidice	65,7 – 68,9
Subtip	Virusi genetic înrudiți cu fiecare din genotipurile majore	76,9 – 80,1
Cvasispecii	Variante de complexe genetice în cadrul acelorași tulpini izolate	90,8 - 99

* Similaritate nucleotidică: identitatea secvențelor nucleotidice a unui întreg picior de secvențe din genomul VHC

TABELUL II
Genotipurile VHC și caracteristicile lor principale

Genotip	Subtip	Distribuție	Răspuns la terapia cu Peg-INF și RBV	Comentarii
1	a, b, c	Mondială	Modest, 50-60%, necesită 48 săptămâni de terapie	Cel mai comun genotip în Europa, USA, Japonia
2	a, b, c	Mondială	Bun, 75-85%, 24 săptămâni de terapie	–
3	a, b,	Mondială	Bun, 75-85%, 24 săptămâni de terapie	Comun utilizatorilor de droguri cu administrare intravenoasă
4	a,	Estul Mijlociu	Modest, 60-80%, 48 săptămâni de terapie	–
5	a	Estul Îndepărtat	Necunoscut	–
6	a	Africa de Sud	Necunoscut	–

evidentă valoare în investigarea infecțiilor iatrogene și a altor excepții (3,6).

VHC prezintă și regiuni cu o stabilitate rezonabilă care au puține mutații (aici includem și regiunea necodantă a proteinei core). Evoluția redusă a acestor regiuni conservate este diferită de la o zonă geografică la alta și a dus la formarea diferitelor linii de virusi hepatitici de tip C, numite *genotipuri* (tab. I).

Actual sunt recunoscute cel puțin 6 genotipuri numerotate de la 1 la 6 în ordinea depistării. Fiecare genotip prezintă linii virale strâns înrudite – subtipuri notate cu a, b, c etc. La nivel mondial aceste 6 genotipuri distincte și numeroase subgenotipuri au o distribuție geografică variată. Diversitatea și distribuția geografică a genotipurilor pot furniza indicii asupra originii VHC. Prezența numeroaselor subtipuri pentru fiecare genotip depistat în Africa (G₄, G₅) și Asia de Sud-Est (G_{1b}, G_{2a}, G_{3a}, G_{3b}, G₆) sugerează prezența unei endemii HCV în aceste zone pentru o lungă perioadă de timp. În schimb, numărul limitat de subtipuri în Europa (1_{a, b}, 2_{a, b, c}, 3_b, 4) și USA (1_{a, b}, 2_{a, b}, 3_a) pot fi corelate cu o introducere recentă a acestui virus în zonele cu infecție endemică (3,6,9).

Toate aceste genotipuri și subtipuri diferite au un efect similar asupra ficatului (evoluția bolii este similară pentru toate) însă răspunsul la tratament și durata aces-

ta sunt puternic influențate de genotip (tab. II).

Proteinele reglatoare – *proteaze, helicaze și ARN-polimeraza ARN dependența* au un rol major în ciclul de viață al virusului și de aceea reprezintă și ținte preferabile ale terapiei. O altă țintă promițătoare pentru terapie o constituie cele 2 regiuni netranslate de la extremitățile genomului viral ce sunt înalt conservate și implicate în faze critice ale replicării (3).

MODUL DE REPLICARE A VIRUSULUI HEPATITIC C

În prezent nu avem un model de replicare *in vitro* care să permită o analiză completă a ciclului viral de replicare, dar știm că în timpul infecției, VHC a fost localizat în citoplasma hepatocitului, sugerând că ficatul este primul loc de replicare. Virusul se mai cantonează și în celulele nervoase, celulele măduvei osoase, polimorfonuclearele periferice, fiind un virus cito-toxic, însă nu sunt multe date despre aceste localizări. Eșecurile terapeutice – recăderile – își pot găsi astfel o explicație.

Dificultatea obținerii de culturi cu virusuri hepatitice de tip C, asociate cu lipsa unui model compatibil pe primat, a dus la îngreunarea cercetărilor asupra acestuia.

Ciclul de viață al virusului este propus a fi după cum urmează (fig. 3):

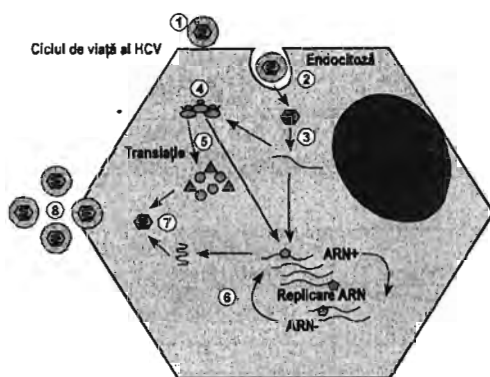


Fig. 3. Ciclul de viață al virusului hepatitic C (după Parana R.)

1 Virusul ajunge pe cale sanguină în ficat unde se leagă de receptorii prezenți pe suprafața hepatocitelor (1,2). Acești receptori celulari nu au fost încă în totalitate identificați însă se crede că un rol major în intrarea în celulă a virusului o reprezintă proteina transportoare CD18. Nici la nivelul anvelopei virale nu se știe cu precizie regiunea proteică care interacționează cu receptorul celular, însă se crede că sunt codate de cel puțin una dintre proteinele E1 sau E2 (10).

2 Virusul intră în celulă prin endocitoză unde devine capabil de autoreproducere (1,2).

3 ARN-ul viral este eliberat în citoplasmă prin ruperea nucleocapsidei și determină modificarea aparatului de sinteză al proteinelor hepatocitului (1,2).

4 ARN-ul viral, prin procesul de translație ribosomală, este utilizat ca exemplu pentru a produce o poliproteină de dimensiuni mari (1,2). Regiunea 5' necodantă a genomului VHC are un rol cheie în acest proces și, fiindcă este o regiune înalt conservată între diferitele tulpini virale izolate, există posibilitatea dezvoltării de medicamente care prin aderarea la această regiune să împiedice translația virală și deci replicarea (10).

5 Această poliproteină este scindată într-un număr variabil de proteine indivi-

duale de tip structural și de tip reglator de către numeroase proteaze virale (1,2). Existența altor proteaze virale inhibitate de anumiți compuși terapeutici fac și din cele ale VHC ținte pentru viitoare medicamente. Actual sunt în derulare o serie de studii clinice cu rezultate încurajatoare privind proteaza NS3 (10).

6 Proteinele reglatorii inițiază sinteza copiilor ARN-ului viral original. Acestea sunt copii în miniatură a ARN-ului original și sunt cunoscute ca ARN negativ care va servi drept matriță pentru producerea în exces a lanțurilor pozitive de ARN monocatenar ce reprezintă copii genetice ale materialului viral infectant (1,2). Polimeraza (codată de regiunea NS5B) și proteinele (codate de regiunea NS3) implicate în procesul de sinteză a unui lanț nou de ARN viral reprezintă subiecte de studiu pentru noi agenți antivirali. Studiile clinice în derulare cu inhibitori ai VHC-polimerazei pentru a inhiba replicarea virală au rezultate încurajatoare (10).

7 Fiecare nouă copie interacționează cu proteinele structurale formând o nouă nucleocapsidă și, prin urmare, un nou core viral care va fi îmbrăcat de proteinele glicozilate ale anvelopei (1,2). Inhibarea medicamentoasă a procesului de glicozilare de la nivelul anvelopei poate avea influența asupra VHC, de aceea și această variantă este în evaluare (10).

8 Virusul matur este eliberat prin exocitoză din hepatocit în sânge, printr-un mecanism puțin înțeles încă (1,2).

Replicarea VHC este extrem de rapidă, estimându-se că, în timpul unei infecții, mai mult de 10 trilioane de noi viruși se produc zilnic. Cunoștințele noastre privind structura și replicarea virusului hepatitic C sunt încă incomplete, iar detaliile despre intrarea sau ieșirea virusului din hepatocit sunt foarte sumare. Informațiile existente s-au obținut mai ales prin analogia cu alte viruși de tip ARN și prin dezvoltarea unui

model intracelular de replicare bazat pe auto-replicarea unui derivat ARN a virusului hepatitic C (10). Datele obținute au fost folosite în dezvoltarea unor agenți antivirali, iar noile ținte terapeutice deja descoperite vor duce la apariția de noi medi-

camente în viitorul apropiat. Mai mult, o înțelegere completă a interacțiunii virusului cu receptorii săi poate determina predicția unor secvențe proteice din anvelopă, ceea ce va facilita și producerea unor vaccinuri eficiente.

BIBLIOGRAFIE

1. Parana R, Lyra M. New hepatitis viruses. *Braz J Infect Dis* 2000; 13: 223-235.
2. Choo QL, Koo G, Weiner J, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244, 359-362.
3. Bartenschlager R, Lohmann V. Replication of hepatitis C virus. *J Gen Virol* 2000; 81: 1631-1648.
4. Allain JP. Emerging viruses in blood transfusion. *Vox Sang* 2000; 78 Suppl 2: 243-248.
5. Moradpour D, Wolk B, Cerny A, Heim MH, Blum HE. Hepatitis C (A Concise Review); *Minerva Med* 2001.
6. Zein NN. Clinical significance of Hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 223-235.
7. Schinazi RF, Sommadossi JP, Thomas HC. Epidemiology and natural history. In: *Therapies for Viral Hepatitis*. International Medical Press, 1998.
8. Busch MP, Shafer KP. Acute phase hepatitis C virus infection: implication for research, diagnosis and treatment. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (7): 245-248.
9. Memon MI, Memon MA. Hepatitis C: an epidemiological review. *J Viral Hepat* 2002; 4: 28-33.
10. Foster GR, Goldin RD. *Management of Chronic Viral Hepatitis*. 2nd ed. Ed. Taylor&Francis, 2005.

NOUTĂȚI

INSULINOTERAPIA LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2

Insulina determină un control glicemic și o îmbunătățire în funcția beta-celulară comparativ cu antidiabeticele orale (ADO) la pacienții recent diagnosticați cu DZ tip 2 cu hiperglicemii severe. Mai multe studii preliminare susțin că insulinoterapia intensivă pe termen scurt poate furniza un control glicemic pe termen lung la pacienții recent diagnosticați cu DZ tip 2, deși mai mult de jumătate dintre pacienți vor necesita antidiabetice orale în mai puțin de 1 an. S-a realizat un studiu care a demonstrat avantajele insulinoterapiei versus terapia cu ADO. În timpul celor 6 luni de supraveghere a 50 de pacienți cu DZ tip 2 recent diagnosticat glicemia à jeun a rămas stabilă în grupul celor tratați cu insulină, în timp ce valorile în grupul celor tratați cu ADO au crescut în săptămânile 2 și 4 și apoi au scăzut progresiv. La sfârșitul studiului nivelul HbA1c era de asemenea mai scăzut în grupul tratat cu insulină, acest grup având și un procent mai mare de pacienți care au atins nivelul țintă de 6.5% sau 7%. În ceea ce privește hipoglicemia severă, aceasta nu s-a înregistrat în nici unul dintre grupuri și nici nu au existat diferențe semnificative privind hipoglicemiile minore. Concluziile studiului au fost că insulinoterapia intensivă pentru 10-14 zile poate induce un control glicemic optim la pacienții recent diagnosticați cu DZ tip 2 cu hiperglicemii severe, dar nu-l poate menține pe termen lung, din acest motiv recomandându-se prelungirea insulinoterapiei la 6 luni (Chen H-S, Wu T-E, Wu T-SJ et al. Beneficial effects of insulin on glycemic control and β -cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy. *Diabetes Care* 2008; 31: 1927-1932).

Ioana Ivana

ADIPOCITOKINELE ȘI STEATOHEPATITA NONALCOOLICĂ

Cristina Lăcătușu¹, B. Mihai¹, Cristina Cijevschi-Prelipcean²,
Cătălina Mihai², Mariana Graur¹

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași

Facultatea de Medicină

1. Centrul Clinic de Diabet, Nutriție, Boli Metabolice

2. Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie Iași

ADIPOCITOKINES AND NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS (Abstract): Nonalcoholic steatohepatitis is one of the most common liver diseases. It is part of the nonalcoholic fatty liver disease, which ranges from simple hepatic steatosis to necroinflammation and fibrosis of various degrees, so that many patients can evolve towards advanced liver dysfunction and even cirrhosis. Insulin resistance is the main factor involved in the development of fatty liver. As the adipose tissue is the source of many metabolically active peptides (the adipocytokines), their involvement in the pathogenesis of the hepatic steatosis and steatohepatitis has begun to be intensively studied during the last years. The most substantial information collected until now concerns the tumor necrosis factor alpha (a proinflammatory cytokine that induces insulin resistance, fat accumulation in the liver and even fibrosis and necrosis), adiponectin (an anti-inflammatory adipokine that acts as an insulin sensitizer and a hepatic protector) and leptin (a signal of the adipose tissue mass with effects on the appetite and food intake, but also acting upon insulin secretion and action and perhaps upon the liver fat accumulation). **Key words:** NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS, FATTY LIVER, TNF- α , ADIPONECTIN, LEPTIN

Steatohepatita nonalcoolică (*nonalcoholic steatohepatitis* – NASH) este o condiție morbidă relativ recent definită, care a urcat însă rapid în ultimii ani în topul celor mai frecvente afecțiuni hepatice. Leziunile histologice de steatohepatită sunt de fapt una din etapele evolutive ale așa-numitei „boli a ficatului gras nonalcoolic” (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD). Deși la mulți dintre pacienți steatoza hepatică nu asociază în timp și alte modificări tisulare, fiind o afecțiune benignă și relativ stabilă, unii dintre aceștia pot însă evolua spre leziuni de necroinflamatie și fibroză, care constituie stadiul de steatohepatită. Această particularitate prognostică transformă NASH într-una din principalele cauze de afectare hepatică majoră în lumea contemporană, mergând până la numeroase

cazuri de ciroză hepatică așa-zis „criptogenetică”.

Elementul fiziopatologic central implicat în dezvoltarea ficatului gras nonalcoolic este insulinorezistența. Steatoza și steatohepatita nonalcoolică sunt de altfel unanim considerate la ora actuală a reprezenta expresia hepatică a sindromului metabolic, prevalența acestuia fiind de aproximativ două ori mai mare la indivizii cu NAFLD comparativ cu cei din populația generală (1).

Pe fundalul reprezentat de insulinorezistență se desfășoară în timp o serie de procese metabolice care au ca rezultat dezvoltarea steatozei hepatice și eventual a steatohepatitei. Cea mai răspândită ipoteză referitoare la modul de apariție și progresie a modificărilor tisulare hepatice le aparține lui C.P. Day și O.F.W. James și este denumită

teoria „dublei injurii” (*two-hit hypothesis*), întrucât pornește de la presupunerea că într-o primă etapă are loc încărcarea cu lipide a hepatocitelor (*first hit*), la care se adaugă ulterior procese de peroxidare lipidică, inflamatie și stress oxidativ (*second hit*) (2). Unii autori presupun că aceste evenimente se desfășoară secvențial, pe când alții sunt de părere că ele se pot desfășura și simultan (3).

Printre altele, sensibilitatea la insulină este reglată și de numeroși mediatori cu structură peptidică. Tesutul adipos – mai ales cel cu dispoziție mezenterică, de unde sângele venos este colectat în sistemul port, tributar ficatului – este o bogată sursă de citokine și hormoni cu efecte metabolice notabile. Tot mai mult studiate la ora actuală și considerate a avea un rol important inclusiv în apariția leziunilor de steatoză și steatohepatită nonalcoolică sunt TNF- α , adiponectina și leptina. În continuare vom încerca să trecem în revistă cunoștințele actuale referitoare la aceste adipocitokine și la posibilele implicații pe care secreția lor anormală în condițiile excesului ponderal asociat le are în dezvoltarea acestei patologii hepato-metabolice.

TUMOR NECROSIS FACTOR- α (TNF- α)

În absența oricăror condiții infecțioase sau inflamatorii extrahepatice, nivelurile plasmatiche de TNF- α se corelează cu indicele de masă corporală, tesutul adipos fiind principala sa sursă de proveniență (1). Date experimentale și provenite de la subiecți umani sugerează un rol major al TNF- α în conexiunea existentă între masa de țesut adipos a organismului și rezistența la insulină (4). Se pare că TNF- α induce fosforilarea reziduurilor de serină ale IRS-1, ceea ce împiedică transmiterea semnalului insulinic pe această cale.

Creșteri ale nivelului seric al TNF- α au fost deja descrise în cadrul steatohepatitei nonalcoolice (5), însă rolul său în progresia

bolii nu este încă bine stabilit. Unii autori susțin că TNF- α are un rol patogenetic important în dezvoltarea leziunilor din NASH, aducând ca argumente date provenite de la modelele animale la care s-a indus absența receptorilor pentru această citokină și care prezintă un grad mai redus de steatoză decât grupurile de control (6), precum și faptul că terapia anti-TNF- α reduce semnificativ leziunile histologice din steatohepatită (7). Conform altor păreri, există și posibilitatea ca pacienții cu NASH să prezinte mai degrabă o simplă susceptibilitate crescută la leziunile hepatocitare induse de TNF- α , decât ca relația dintre TNF- α și steatohepatita nonalcoolică să fie neapărat una de tip cauză-efect (8).

În ciuda acestor controverse, este însă relativ recunoscut la ora actuală că la pacienții cu steatohepatită nonalcoolică confirmată histologic se constată o expresie crescută a ARNm al TNF- α atât la nivelul țesutului adipos, cât și la nivelul ficatului (9,10). Se pare că secreția TNF- α este crescută la nivel hepatic la indivizii cu steatohepatită nonalcoolică comparativ cu persoanele sănătoase, sursele majore fiind celulele Kupffer și infiltratul monocito-macrofag (5,11).

Unele studii descriu valori serice mai mari ale TNF- α la pacienții cu NASH față de cei cu steatoză hepatică simplă, fără ca diferențele să atingă însă întotdeauna pragul semnificației statistice. Este posibil ca aceste neconcordanțe să se datoreze variațiilor pe care le înregistrează nivelurile TNF- α pe parcursul zilei (8,12,13,14). Conform altor publicații, valorile TNF- α sunt mai mari la indivizii cu steatoză însoțită de modificări ale testelor funcționale hepatice decât la cei la care acestea se situează în limite normale (15) și chiar a fost avansată ideea conform căreia nivelul TNF- α poate fi considerat un predictor al gradului de fibroză din NASH (16). Toate aceste date provin însă de la loturi mici de pacienți,

așa încât necesită pentru viitor confirmări și eventual unificare într-un tablou de ansamblu prin cercetări efectuate pe loturi mai mari.

Există câteva studii care descriu o frecvență crescută a polimorfismelor unor promotori ai TNF- α la pacienții cu NASH (1). De exemplu, polimorfismul promotorului TNF- α în poziția 238 este întâlnit la 15% din populația generală și la 30% dintre pacienții cu ficat gras nonalcoolic. Purtătorii acestui polimorfism au un nivel mai ridicat al indicilor de insulinorezistență, o prevalență mai mare a tulburărilor metabolismului glucidic și o tendință mai pronunțată la depunerea hepatică de trigliceride, în ciuda unui număr mai mic de factori asociați pentru steatoză hepatică (17).

În general, expresia TNF- α este un eveniment care se produce precoce după leziunile induse de diverși factori la nivel hepatic, acesta reprezentând un punct cheie al răspunsului citokinic al organismului. În mod normal, TNF- α este unul din promotorii majori ai regenerării tisulare hepatice. Cercetările desfășurate pe modele animale de ficat gras nonalcoolic au demonstrat că, și în acest caz, TNF- α are capacitatea de a induce expresia proteinelor decuplante mitocondriale în vederea regenerării țesutului hepatic (18). Probabil că diferența de efect prezentă la pacienții cu NASH este generată de disfuncția mitocondrială, care induce la acești indivizi susceptibilitatea hepatocitelor la leziunea indusă de TNF- α (8).

Întrucât una din ipotezele patogenice referitoare la apariția și progresia NASH este cea a deversării de endotoxine bacteriene în circulația aferentă venei porte pe fondul unei proliferări anormale a florei microbiene intestinale, s-au făcut diverse încercări de stimulare a secreției de TNF- α cu lipopolizaharid, care au dus la creșteri semnificativ mai mari ale valorilor acestei citokine la pacienții cu NASH decât la cei cu steatoză hepatică, fără o corelație con-

mitentă cu indicele de masă corporală, însă cu înregistrarea celor mai ridicate niveluri ale TNF- α la indivizii cu leziuni histologice severe (19). Alte date din literatură evidențiază la pacienții cu NASH și o secreție monocitară crescută de TNF- α după stimulare (19), precum și niveluri crescute ale receptorului solubil al TNF- α la persoanele cu steatoză și steatohepatită (12,14,20).

Nu sunt date suficiente pentru a preciza mecanismele prin care TNF- α induce leziuni hepatice. Se știe că secreția de TNF- α este favorizată de fluxul plasmatic mărit de acizi grași. Cantitățile crescute de acizi grași liberi existente la indivizii cu rezistență periferică la acțiunea insulinei activează o cascadă kinazică care accentuează insulinorezistența deja existentă prin fosforilarea anormală a IRS-1. În cursul acestui proces este activat NF- κ B, ceea ce duce la sinteza de TNF- α , care crește la rândul său insulinorezistența și induce eliberarea unor noi cantități de acizi grași liberi și TNF- α de la nivelul țesutului adipos, închizând un cerc vicios (21). TNF- α induce și expresia hepatică a interleukinei-6 (IL-6), o altă citokină care accentuează insulinorezistența și reacția inflamatorie; există date conform cărora nivelurile de IL-6 sunt crescute în NASH (7). Se pare că TNF- α , alături de IL-6, inhibă producția de adiponectină, iar împreună cu interleukina-1 exercită un efect de stimulare a secreției de leptină (22,23). În plus, TNF- α favorizează eliberarea de radicali liberi de oxigen de la nivel mitocondrial și are acțiune fibrogenică prin activarea directă a celulelor stelate hepatice. Concentrațiile cronice crescute de TNF- α pot induce moarte hepatocelulară prin alterarea nivelurilor ATP sau prin apoptoză (24).

ADIPONECTINA

Spre deosebire de alte adipocitokine (TNF- α , rezistina), adiponectina este scăzută la obezi, corelându-se invers proporțional cu indicele de masă corporală; aso-

cieri încă și mai strânse sunt prezente dacă se evaluează cantitatea de țesut gras cu localizare centrală (25). Sunt de asemenea prezente corelații inverse cu nivelurile trigliceridelor, glicemiei și insulinemiei à jeun și cu rezistența la insulină (26).

Se pare că între nivelurile scăzute de adiponectină (privită ca un marker sau chiar un factor determinant al insulinorezistenței) și ficatul gras nonalcoolic există o serie de legături patogenice. Nivelurile serice de adiponectină se corelează invers proporțional cu încărcarea grasă a ficatului și rezistența hepatică la insulină atât la pacienții diabetici, cât și la persoanele obeze cu metabolism glucidic normal (27,28,29). Mai mult, valori scăzute ale adiponectiniei se asociază cu valori crescute ale ALAT și GGT chiar și la persoane cu metabolism glucidic normal, ceea ce ar putea sugera o posibilă contribuție a adiponectinei la menținerea integrității țesutului hepatic (30,31).

Diverse cercetări pe modele animale au demonstrat că adiponectina are efecte protective împotriva steatozei hepatice alcoolice și nonalcoolice. Se știe că adiponectina reglează metabolismul hepatic al acizilor grași neesterificați, activând oxidarea acestora și inhibând lipogeneza (32). Administrarea de adiponectină recombinantă la șoarecii *ob/ob* reduce hepatomegalia și steatoza și atenuează inflamația în cazul inducerii experimentale a ambelor afecțiuni (33). Se pare că mecanismele protective activate de adiponectină includ inactivarea acetil-CoA carboxilazei și acid gras-sintetazei (enzime cheie în cadrul lipogenezei hepatice *de novo*), activarea carnitin-palmitoil transferazei I și a PPAR α , stimularea producției de citokine antiinflamatorii (precum interleukina 10) și antagonismul cu acțiunile nocive ale TNF- α (7,8,34). Mai mult, din studiul unor modele experimentale rezultă că adiponectina are și efecte antifibrotice, deoarece celulele stelate hepatice exprimă gena receptorului adiponectinei, iar trata-

mentul cu adiponectină determină inhibarea proliferării și migrării celulelor stelate, precum și a expresiei TGF- β 1 la nivelul acestora (35).

Date provenind din studii pe subiecți umani atestă că hipoadiponectinemie este o caracteristică a NASH independent de nivelul rezistenței la insulină și se asociază cu necroinflamație extensivă, putând deci contribui la apariția unor forme mai avansate de boală (12,16,36). Conform altor echipe de specialiști, care și-au ales subiecți din rândul celor la care afectarea hepatică nu progresase încă la steatohepatită, chiar și în steatoza hepatică simplă nivelurile scăzute de adiponectină se corelează cu rezistența globală și hepatică la insulină (evaluate prin tehnici de clamp sau prin metoda HOMA-IR) și conținutul în lipide al ficatului, evaluat invaziv prin biopsie hepatică (37,38).

În ansamblu, condițiile ce generează steatoză și steatohepatită nonalcoolică, cum sunt insulinorezistența și excesul ponderal, induc și reducerea concentrației serice de adiponectină, ceea ce determină instalarea unui status proinflamator și generarea unei serii de factori nocivi. Variațiile interindividuale în gradul de supresie a adiponectinei, în extensia procesului inflamator și/sau susceptibilitatea hepatică la injurie sub acțiunea unor mediatori ai inflamației ar putea determina care dintre persoanele cu această constelație de factori patogenici va progresa pe viitor spre leziuni necroinflamatorii și deci spre steatohepatită. Nu trebuie uitat că acțiunile adiponectinei par a fi mai complexe decât simpla supresie a unor factori nocivi (un exemplu mult discutat în literatură fiind TNF- α), putând include și efecte protective directe asupra hepatocitelor sau efecte antifibrotice asupra celulelor stelate hepatice (39).

Publicațiile din literatura medicală nu sunt însă unanime în a afirma o corelație constantă între nivelurile adiponectinei

circulante și gravitatea afectării hepatice. Alți autori susțin că acestea sunt reduse, însă până la cifre similare în steatoza hepatică comparativ cu NASH (40). O posibilă explicație pentru această neconcordanță ar fi aceea că, se pare, pacienții cu NASH prezintă nu atât reducerea concentrației adiponectinei serice, cât o expresie redusă la nivel hepatic a ARN_m al adiponectinei și receptorului AdipoR2 comparativ cu steatoza hepatică simplă (41,42). În mod normal receptorul AdipoR2 ar fi principalul responsabil de legarea diverselor forme circulante de adiponectină, ceea ce ar favoriza preluarea glucozei, oxidarea acizilor grași și activarea receptorilor PPAR- α și PPAR- γ . Supresia expresiei hepatice a adiponectinei și receptorului AdipoR2 sub influența a diverși factori umorali (dintre care cele mai des citate molecule sunt TNF- α , leptina, rezistina și ghrelină) ar putea altera buna desfășurare a acestor procese și agrava insulinorezistența și leziunile necroinflamatorii (43).

LEPTINA

Leptina, produsul genei *ob*, este o citokină secretată de adipocitele mature în funcție de mărimea compartimentului de masă grasă al organismului. Pe lângă efectele centrale asupra apetitului, deja bine cunoscute sunt interacțiunile cu insulina, căreia îi modulează secreția și acțiunea; reciproc, expresia tisulară a leptinei este și ea influențată de insulină. Leptina are efecte biologice care includ interacțiunile cu celulele stelate, macrofagele, limfocitele și endoteliul vascular (1). Conform unor studii pe subiecți umani, nivelurile serice de leptină sunt crescute la pacienții cu steatohepatită nonalcoolică evidențiată histologic și se corelează cu gradul de steatoză, nu și cu extensia fibrozei (44,45). Aceste rezultate vin însă în contradicție cu unele date experimentale, care indicau un efect profibrogenic al leptinei (46,47), ceea ce impune aprofundarea cercetărilor înainte de a

putea formula unele concluzii ferme.

Leptina ar putea să joace un rol important în reglarea distribuției acizilor grași între compartimentul de oxidare mitocondrială și cel de sinteză a trigliceridelor (48). Se știe că defecte ale semnalului leptinic, precum cel întâlnit la șoarecele *ob/ob* (caracterizat de deleția genei leptinei și deci de o secreție deficitară a acesteia), se asociază cu oxidarea deficitară a acizilor grași și cu acumulare grasă la nivel hepatic (49). Alte date provin din încercări de administrare a leptinei la pacienți hipoleptinemiici cu lipodistrofii parțiale sau generalizate, la care este bine cunoscută asocierea cu afectarea hepatică cronică de tip steatoză, steatohepatită sau ciroză hepatică. Efectele terapiei cu leptină recombinantă au fost reprezentate în aceste cazuri de reducerea hepatomegaliei și a conținutului hepatic de trigliceride (50). Nu poate fi însă precizat dacă efectul exercitat de leptină în aceste condiții se datorează unei acțiuni directe asupra ficatului sau dacă este vorba de influența sa inhibitorie asupra apetitului, care determină reducerea aportului alimentar. Oricum, subiecții umani cu deficit leptinic reprezintă o proporție redusă din totalitatea celor cu anomalii în distribuția țesutului adipos (în exces sau în deficit). De exemplu, majoritatea pacienților obezi au niveluri plasmatice crescute de leptină, ipoteza cea mai probabilă fiind aceea a unei rezistențe la transmiterea semnalului leptinic, probabil localizată undeva în etapa post-receptor.

CONCLUZII

După cum se observă, țesutul adipos nu mai poate fi considerat astăzi ca având un simplu rol de depozit, fiind un important organ endocrin care secretă o gamă largă de adipocitokine, cu variate roluri metabolice. Despre multe din acestea se vorbește tot mai mult în patogenia ficatului gras nonalcoolic. TNF- α , adiponectina și leptina

sunt cel mai bine studiate în această privință, iar rolul lor în apariția și progresia modificărilor histologice hepatice pare unul cert. Deși neconcordante uneori, încă incomplete și deci insuficiente pentru a le stabili cu precizie locul real în generarea

leziunilor de steatoză și steatohepatită, este necesară continuarea cercetărilor în această direcție, pentru a putea folosi poate în viitor unele din aceste molecule ca predictori noninvazivi cu valoare în diagnosticul și stadializarea bolii sau în tratamentul steatohepatitei nonalcoolice.

BIBLIOGRAFIE

1. Tarantino G, Saldalamacchia G, Conca P, Arena A. Non-alcoholic fatty liver disease: further expression of the metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 (3): 293-303.
2. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two hits. *Gastroenterol* 1998; 114: 842-845.
3. Caldwell SH, Le TH, Anderson SM. Nonalcoholic steatohepatitis. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC editors. *Schiff's Diseases of the Liver*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. 1261-1290.
4. Lofgren P, van Harmelen V, Reynisdottir S et al. Secretion of tumor necrosis factor-alpha shows a strong relationship to insulin-stimulated glucose transport in human adipose tissue. *Diabetes* 2000; 49: 688-692.
5. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1467-1476.
6. Tomita K, Tamiya G, Ando S et al. Tumour necrosis factor alpha signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Gut* 2006; 55: 415-424.
7. Lalor PF, Faint J, Aarbodet Y, Hubscher SG, Adams DH. The role of cytokines and chemokines in the development of steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2007; 27 (2): 173-193.
8. Méndez-Sánchez N, Arrese M, Zamora-Valdés D, Uribe M. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2007; 27 (4): 423-433.
9. Crespo J, Cayon A, Fernandez-Gil P et al. Gene expression of tumour necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in non alcoholic steatohepatitis patients. *J Hepatol* 2001; 34: 1158-1163.
10. Ruiz AG, Casafont F, Crespo J et al. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels and liver TNF-alpha gene expression in obese patients: evidence for the potential role of endotoxin in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Obes Surg* 2007; 17(10): 1374-1380.
11. Diehl AM, Li ZP, Lin HZ, Yang SQ. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; 54: 303-306.
12. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004; 40: 46-54.
13. Wong VW, Hui AY, Tsang SW et al. Metabolic and adipokine profile of Chinese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1154-1161.
14. Abiru S, Migita K, Maeda Y et al. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2006; 26: 39-45.
15. Chu CJ, Lu RH, Wang SS et al. Risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in Chinese patients and the role of tumor necrosis factor-alpha. *Hepatogastroenterology* 2007; 54(79): 2099-2102.
16. Jarrar MH, Baranova A, Collantes R et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(5): 412-421.
17. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P et al. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 274-280.

18. Lee FYJ, Li Y, Zhu H et al. Tumor necrosis factor increases mitochondrial oxidant production and induces expression of uncoupling protein-2 in the regenerating rat liver. *Hepatology* 1999; 29: 677-687.
19. Poniachik J, Csendes A, Diaz JC et al. Increased production of IL-1 α and TNF- α in lipopolysaccharide-stimulated blood from obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine* 2006; 33: 252-257.
20. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* 2003; 38: 413-419.
21. Kim JK, Kim Y-J, Fillmore JJ et al. Prevention of fat induced insulin resistance by salicylate. *J Clin Invest* 2001; 108: 437-446.
22. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-783.
23. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 371-379.
24. McAvoy NC, Ferguson JW, Campbell IW, Hayes PC. Non-alcoholic fatty liver disease: natural history, pathogenesis and treatment. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2006; 6 (6): 251-260.
25. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46: 459-469.
26. Ryo M et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68: 975-981.
27. Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 200-206.
28. Koska J, Stefan N, Permana PA et al. Increased fat accumulation in liver may link insulin resistance with subcutaneous abdominal adipocyte enlargement, visceral adiposity, and hypoadiponectinemia in obese individuals. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (2): 295-302.
29. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F et al. Serum retinol-binding protein-4, leptin and adiponectin concentrations are related to ectopic fat accumulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (12): 4883-4888.
30. Lopez-Bermejo A, Botas P, Funahashi T et al. Adiponectin, hepatocellular dysfunction and insulin sensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 256-263.
31. Yokohama H, Hirose H, Ohgo H, Saito I. Inverse association between serum adiponectin level and transaminase activities in Japanese male workers. *J Hepatol* 2004; 41: 19-24.
32. Rajala MW, Schere PE. Minireview: the adipocyte: at the crossroads of energy homeostasis, inflammation and atherosclerosis. *Endocrinol* 2003; 144: 3765-3773.
33. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in mice. *J Clin Invest* 2003; 112: 91-100.
34. Mendez-Sanchez N, Chavez-Tapia NC, Zamora-Valdes D, Uribe M. Adiponectin, structure, function and pathophysiological implications in non-alcoholic fatty liver disease. *Mini Rev Med Chem* 2006; 6: 651-656.
35. Kamada Y, Tamura S, Kiso S et al. Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin. *Gastroenterol* 2003; 125: 1796-1807.
36. Mendez-Sanchez N, Chavez-Tapia NC, Villa AR et al. Adiponectin as a protective factor in hepatic steatosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1737-1741.
37. Yoon D, Lee SH, Park HS et al. Hypoadiponectinemia and insulin resistance are associated with nonalcoholic fatty liver disease. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 421-426.
38. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (6): 3498-3504.
39. Czaja M. Liver injury in the setting of steatosis: crosstalk between adipokine and cytokine. *Hepatology* 2004; 40 (1): 19-22.
40. Pagano C, Soardo G, Esposito W. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 113-118.

41. Tilg H, Wolf AM. Adiponectin: a key fat-derived molecule regulating inflammation. *Expert Opin Ther Targets* 2005; 9: 245-251.
42. Kaser S, Moschen A, Cayon A et al. Adiponectin and its receptors in nonalcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; 54: 117-121.
43. Blendis L. Hypoadiponectinemia and NASH: cause or effect? *Gastroenterol* 2006; 130 (4): 1365-1367.
44. Cho YK, Lee WY, Oh SY et al. Factors affecting the serum levels of adipokines in Korean male patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatogastroenterology* 2007; 54(77): 1512-1516.
45. Chitturi S, Farrell G, Frost L et al. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *J Hepatol* 2002; 36: 403-409.
46. Saxena NK, Ikeda K, Rockey DC et al. Leptin in hepatic fibrosis: evidence for increased collagen production in stellate cells and lean littermates of ob/ob mice. *J Hepatol* 2002; 35: 761-771.
47. Brix AE, Elgavish A, Nagy TR, Gower BA, Rhead WJ, Wood PA. Evaluation of liver fatty acid oxidation in the leptin-deficient obese mouse. *Mol Genet Metab* 2002; 75: 219-226.
48. Jung KJ, Kim JY, Zou Y, Kim YJ, Yu BP, Chung HY. Effect of short-term, low dose aspirin supplementation on the activation of pro-inflammatory NF- κ B in aged rats. *Mech Ageing Dev* 2006; 12: 223-230.
49. Pagano C, Dorigo A, Nisoli E et al. Role of insulin and free fatty acids in the regulation of ob gene expression and plasma leptin in normal rats. *Obes Res* 2004; 12: 2062-2069.
50. Simha V, Szczepaniak LS, Wagner AJ, DePaoli AM, Garg A. Effect of leptin replacement on intrahepatic and intramyocellular lipid content in patients with generalized lipodystrophy. *Diabetes Care* 2003; 26: 30-35.

NOUTĂȚI

FACTORI IMPLICAȚI ÎN CARIA DENTARĂ LA COPII CU DIABET DE TIP I

Relația dintre activitatea bolii carioase și diabet este extrem de controversată. Numeroase studii susțin că nu există o corelație între diabet și numărul și gravitatea leziunilor de carie în timp ce câteva cercetări aduc argumente în favoarea unei relații pozitive între prezența bolii și experiența carioasă. Acest studiu a evaluat timp de doi ani anumiți parametri ai stării de sănătate orală (experiența carioasă, igiena orală, factori salivari) la 63 de copii diabetici cu vârste cuprinse între 10 și 15 ani, comparându-i cu grupul de control format din subiecți nediabetici. Au fost analizați indicii de carie DMFS, ratele fluxului salivar, capacitatea tampon salivară, concentrațiile salivare ale streptococilor mutans, lactobacililor, fungilor, imunoglobulinele IgA și IgG, albuminelor, amilazei și glucozei. Media creșterilor DMFS a fost similară pentru lotul de studiu și lotul martor. De-a lungul întregii perioade, ratele fluxului salivar de repaus și stimulat au rămas semnificativ mai scăzute la copii diabetici. Nu au fost observate diferențe în numărătoarea lactobacililor, streptococilor mutans și fungilor, dar concentrațiile salivare ale IgA, proteinelor și glucozei au fost mai mari la copii diabetici. Analiza statistică a arătat că subiecții care aveau creșteri mai mari ale indicelui DMFS erau mai vârstnici la începerea studiului și prezentau concentrații mai mari ale glucozei salivare. În mod asemănător, creșterile mai mari ale indicelui DMFS la diabetici față de grupul de control erau asociat cu creșteri mai mari ale concentrațiilor salivare ale glucozei. Creșterea numărului de leziuni carioase active la diabetici față de grupul de control s-a corelat cu depozitele crescute de placă bacteriană și cu creșteri mai mari ale albuminei salivare. Rezultatele studiului sugerează că în alături de bine-cunoscutul factor de risc reprezentat de acumularea plăcii bacteriene, modificările concentrațiilor salivare de albumină și glucoză induse de diabet, pot constitui indicatori de risc cariogen pentru diabetici (Siudikiene J, Machiulskiene V, Nyvad B, Tenovuo J, Nedzelskiene I. Dental caries increments and related factors in children with type 1 diabetes mellitus. *Caries Res* 2008; 42 (5): 354-362).

Gianina Iovan

PREVALENȚA ȘI ROLUL INFECȚIEI CU *HELICOBACTER PYLORI* ÎN DETERMINAREA UNOR COMPLICAȚII GASTRODUODENALE ȘI HEPATICE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

L. Săndulache, C. Stanciu

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie Iași

PREVALENCE AND ROLE OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION IN SOME GASTRODUODENAL AND HEPATIC COMPLICATIONS IN CIRRHOTIC PATIENTS (Abstract): It has been clearly established that *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection plays a pivotal role in the pathogenesis of chronic gastritis, peptic ulcer, gastric adenocarcinoma, and gastric lymphoma MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) in the general population, but data regarding the prevalence and the role of *H. pylori* infection in liver cirrhosis are conflicting. Most serological studies estimated a high prevalence of *H. pylori* infection in patients with liver cirrhosis; however, when other methods (urea breath test, histology, culture, rapid urease test) were used, the overall *H. pylori* prevalence was similar to that in controls. Although the prevalence of both gastric ulcer (GU) and duodenal ulcer (DU) is higher in cirrhotic patients than in general population, the relationship between *H. pylori* infection and peptic ulcer in cirrhosis remains controversial. Our data regarding peptic ulcer prevalence in cirrhotic patients are in agreement with previous studies that suggest an increased prevalence of both GU and DU. The incidence of bleeding peptic ulcer is high in cirrhotic patients and carries an increased risk of complications or death in these patients and therefore eradication of *H. pylori* infection might be as effective in preventing ulcer relapse and bleeding as it is in noncirrhotic ulcer patients. Hepatic encephalopathy is a frequent complication of liver cirrhosis, and it is widely accepted that ammonia plays a major role in its pathogenesis. The ammonia production by *H. pylori* urease does not increase blood ammonia levels during cirrhosis, and eradication of *H. pylori* infection does not affect hepatic encephalopathy status. **Key words:** CIRRHOSIS, PEPTIC ULCER, HEPATIC ENCEPHALOPATHY, *HELICOBACTER PYLORI*

În 1983, Robin Warren și Barry Marshall publică în Lancet primele rezultate privind existența unei bacterii spiralate [*Campylobacter* (ulterior *Helicobacter*) *pylori*] la nivelul mucoasei gastrice și implicarea ei în geneza unor boli gastrointestinale - descoperire care s-a dovedit apoi de o importanță istorică pentru întreaga gastroenterologie modernă (1). Infecția cu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) este extrem de frecventă, după unele estimări peste jumătate din populația globului fiind afectată; prevalența infecției

variază mult de la o țară la alta, fiind aproape universală la adulți în țările slab dezvoltate și considerabil mai redusă în țările cu nivel economic ridicat (2,3). Dacă rolul jucat de infecția cu *H. pylori* în producerea gastritei cronice, ulcerului duodenal (UD), ulcerului gastric (UG) și limfomului gastric MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) este aproape unanim acceptat, frecvența acestei infecții în hepatopatiile virale și rolul ei în patogeniza și complicațiile hepatopatiilor nu sunt precizate, datele din literatura

medicală fiind chiar contradictorii (4,5,6,7,8,9,10).

Ciroza hepatică, afecțiune cu prognostic deosebit de sever, prezintă leziuni gastro-duodenale multiple-ulcer peptic, hemoragie gastrointestinală și cancer gastric, riscul dezvoltării acestora la bolnavii cirofici fiind mai mare decât în populația generală (4,10,11,12). Pe lângă leziunile gastroduodenale, aproape 2/3 dintre bolnavii cu ciroză hepatică dezvoltă dealungul vieții encefalopatie hepatică (EH), o complicație externă de gravă care afectează profund calitatea vieții (13). *H. pylori* determină cantități importante de amoniac în stomac ca urmare a capacității sale de a produce urează, enzima care descompune ureea în bioxid de carbon și amoniac; bioxidul de carbon este absorbit în sânge, transportat la pulmon și eliminat în aerul expirat, iar amoniacul trecut în circulația sanguină ar putea duce la creșterea amoniemiei; la bolnavii cirofici infectați cu *H. pylori*, această producție suplimentară de amoniac cu creșterea secundară al nivelului amoniemiei ar putea induce EH (14). Numeroase studii sugerează că infecția cu *H. pylori* poate juca un rol important în leziunile pe care le induce la cirotic, de la cele gastroduodenale la EH (5,8,10,11,12,13,14).

EPIDEMIOLOGIE

Studiile publicate până în prezent privind prevalența infecției cu *H. pylori* la bolnavii cu ciroză hepatică sunt de cele mai multe ori contradictorii. Astfel, o prezență a infecției bazată doar pe testele serologice estimează o incidență destul de crescută, care variază între 43% și 93% (6,8,7,8,9,10,15,16,17,18,19). Pe de altă parte, dacă sunt folosite metode de diagnostic invazive (histologie, testul rapid cu urează) sau testul respirator cu uree, prevalența infecției este semnificativ mai mică, variind între 20% și 50% (9,20). Testele serologice pentru depistarea infecției cu *H. pylori* prezintă se-

rioase limite, sensibilitatea și specificitatea acestora fiind mai reduse decât a altor metode; în plus, ele nu pot determina dacă infecția este sau nu curentă (21).

Etiologia cirozei hepatice nu pare să influențeze prevalența infecției cu *H. pylori* (10,22). De asemenea, s-au efectuat numeroase studii care au evaluat impactul severității cirozei hepatice asupra prevalenței infecției cu *H. pylori*. Unele studii au găsit o prevalență mai ridicată în cirozele severe-Child B și C (16,22), dar cele mai multe nu au constatat nici o relație semnificativă între prezența infecției cu *H. pylori* și gradul de severitate al cirozei (4,6,10,15).

În concluzie, din studiile efectuate până în prezent privind prevalența infecției cu *H. pylori* la bolnavii cu ciroză hepatică se pot afirma următoarele: 1) metoda serologică de diagnostic a infecției cu *H. pylori* la bolnavii cirofici nu este recomandabilă, deoarece prezintă un număr semnificativ de ridicat de rezultate fals-pozitive; 2) etiologia și gradul de severitate al cirozei nu influențează prevalența infecției cu *H. pylori*; 3) prevalența generală a infecției cu *H. pylori* la bolnavii cirofici nu diferă semnificativ de cea a populației generale.

ULCERUL GASTRIC ȘI ULCERUL DUODENAL

Infecția cu *H. pylori* este unanim recunoscută ca factor etiopatogenetic major pentru ulcerul gastric (UG) și ulcerul duodenal (UD) în populația generală. Numeroase studii au demonstrat că eradicarea infecției cu *H. pylori* este urmată de vindecarea ulcerului și de reducerea semnificativă a ratei recidivelor ulcerose (23,24). Prevalența UG și UD este de 2-10 ori mai mare la bolnavii cu ciroză hepatică decât în populația generală (4,6,10,23-26), dar rolul infecției cu *H. pylori* în determinarea acestor ulcere rămâne controversat (8,10,12). Mai mult, unele studii (10,12) nu au găsit nici o relație între infecția cu *H. pylori* și UG sau UD în

ciroza hepatică. Pe de altă parte, atât UG cât și UD are un risc al complicațiilor de 5 ori mai mare la cirofici, implicând un cost considerabil (6). Eradicarea infecției cu *H. pylori* în asemenea cazuri la bolnavii cu ciroză hepatică se impune, dar studiile publicate până acum sunt puține (11,28) și controversate rămân.

TRATAMENTUL INFECȚIEI CU *HELICOBACTER PYLORI* LA PACIENTUL CU CIROZĂ HEPATICĂ

Zullo et al. (29) au obținut eradicarea infecției cu *H. pylori* în peste 80% din cazuri folosind fie dublă terapie (omeprazol și amoxicilină), fie triplă terapie (omeprazol, claritromicină și tetraciclină) timp de 7 zile. În alt studiu (30) s-a obținut eradicarea infecției cu *H. pylori* la 81% dintre pacienții cirofici prin dublă terapie. Miquel și col. (31) utilizând triplă terapie (omeprazol 20 mg x 2/zi + claritromicină 500 mg x 2/zi + amoxicilină 1 g x 2/zi) timp de o săptămână au obținut eradicarea infecției la 86% dintre cirofici; o rată similară a eradicării infecției a fost obținută și prin folosirea triplei terapii timp de 10 sau 14 zile (32,33). Azuma et al. (28) au constatat că două săptămâni de triplă terapie (lansoprazol 30 mg x 4/zi + claritromicină 200 mg x 2/zi + metronidazol 250 mg x 2/zi) a fost eficace și bine tolerată în eradicarea infecției cu *H. pylori* la bolnavii cu ciroză hepatică.

EXPERIENȚA NOASTRĂ

Prezența UG și sau UD a fost evaluată la 160 pacienți cu ciroză hepatică virală C și/ sau B internați la Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie Iași în perioada decembrie 2007 - octombrie 2008. Caracteristicile clinice, etiologice și endoscopice a pacienților sunt redată în tabelul I. Etiologia virală a cirozei a fost precizată prin prezența AgHBs sau anticorpilor la virusul hepatitei C (VHC). Endoscopia digestivă superioară s-a efectuat în toate cazurile, indicația principală fiind investigarea varicelor esofagiene. Diagnosticul de UG sau UD (hemoragic sau nu) a fost stabilit conform criteriilor endoscopice standard.

Un UG sau UD a fost diagnosticat endoscopic la 20 (12,5%) din 160 pacienți cu ciroză hepatică virală examinați endoscopic. UD a fost mai frecvent (70%) decât UG. Pentru evidențierea infecției cu *H. pylori* s-a folosit serologia, testul rapid cu urează și/sau examinarea histologică a fragmentelor de biopsie prelevate endoscopic.

Serologic au fost cercetați toți cei 20 pacienți cu UG și UD; anticorpii la *H. pylori* au fost prezenți la 4 pacienți (66,67%) cu UG și la 9 (64,29%) pacienți cu UD. Testul rapid cu urează a fost pozitiv la 3 (50%) pacienți cu UG și 8 (57,14%) pacienți cu UD. Examenul histologic al frag-

mentelor de biopsie a evidențiat prezența infecției cu *H. pylori* la 4 (66,67%) dintre pacienții cu UG și la 10 (71,43%) pacienți cu UD. În ceea ce privește etiologia cirozei 109 (68,13%) prezentau anticorpi VHC și 51 (31,87%) pacienți AgHBs.

Rezultatele noastre sunt în concordanță cu alte studii publicate în literatură; în ansamblu, prevalența ulcerului peptic (UG, UD) la bolnavii cu ciroză hepatică este semnificativ mai ridicată decât în populația generală (10,23,24,25,26). Cercetarea infecției cu *H. pylori*, indiferent de metodă (invazivă sau noninvazivă), demonstrează clar că *H. pylori* are un rol patogen important pentru ulcerul peptic la pacienții cu ciroză hepatică virală. Ulcerul peptic hemoragic la pacienții cirofici implică o mortalitate semnificativ mai mare decât în populația generală (6); în consecință, eradicarea infecției cu *H. pylori* ar trebui considerată la toți bolnavii cu ciroză hepatică la care s-a evidențiat endoscopic un ulcer peptic în scopul prevenirii unui episod hemoragic ulceros.

ENCEFALOPATIA HEPATICĂ

Encefalopatia hepatică (EH) este un sindrom neuropsihic, potențial reversibil, cu patogeneză multifactorială, care apare în evoluția bolilor hepatice acute sau cronice caracterizate prin insuficiență hepatică. Dintre afecțiunile hepatice, ciroza este principala cauză de EH, aproximativ 70% dintre cirofici dezvoltând diferite grade de encefalopatie (34).

Mecanismele implicate în instalarea EH nu sunt pe deplin elucidate în ciuda numeroaselor studii efectuate. Principalul rol patogenetic este atribuit amoniului, argumentele serioase fiind prezența hiperamoniemiei la majoritatea pacienților cu EH și reducerea amoniemiei prin tratament adecvat. Amoniacul format la nivelul intestinului gros din degradarea ureei de către flora microbiană trece, prin difuziune, în vena

portă și apoi în ficat, unde o parte se combină cu glutamatul pentru formarea glutaminei, iar o altă parte este utilizat ca substrat energetic în sinteza ureei; în ciroza hepatică, hiperamoniemia se dezvoltă ca urmare a insuficienței de sinteză hepatică a ureei și glutaminei, la care se adaugă și șuntarea porto-sistemică (34,35,37,38,39). Există însă și argumente împotriva rolului patogenetic exclusiv al amoniului în producerea EH între care existența cazurilor de EH cu amoniemie normală și lipsa de corelație între nivelul amoniemiei și severitatea EH. În plus, în sângele pacienților cu EH sunt prezente și alte neurotoxine: acizi aminați aromatici (fenilalanină, triptofan), fenoli, acizi grași cu lanț scurt (butiric, octanoic), mangan. În mod normal, bariera hemato-encefalică asigură protecția față de factorii toxici enumerați, dar la pacienții cu ciroză hepatică amoniul și celelalte substanțe neurotoxice de origine intestinală traversează ușor această barieră.

Amoniacul joacă un rol major în EH la bolnavii cirofici. *H. pylori* produce urează care transformă ureea în dioxid de carbon și amoniu, ambele trecând apoi din suc gastric în circulația sanguină. Este logic de presupus că producția de amoniu gastric de către *H. pylori* ar putea contribui la creșterea amoniemiei la bolnavii cirofici. Această ipoteză în care infecția cu *H. pylori* ar putea avea un rol patogenetic în EH a fost propusă inițial de Gubbins și col. (39) care au raportat creșterea semnificativă a prevalenței infecției cu *H. pylori* la bolnavii cu ciroză alcoolică cu encefalopatie față de bolnavii cirofici fără encefalopatie. A urmat apoi raportarea unor cazuri clinice în care s-a demonstrat ameliorarea EH după tratamentul infecției cu *H. pylori* (32). Alte studii nu au confirmat creșterea amoniemiei la pacienții cu ciroză hepatică care prezentau concomitent infecție cu *H. pylori*, iar eradicarea infecției nu a influențat nivelul amoniemiei și nici starea de encefalopatie hepatică.

TABELUL I

Caracteristicile clinice, etiologice și endoscopice a ulcerelor gastrice și duodenale la pacienții cu ciroză hepatică

	Stomac	Duoden
Localizarea ulcerului	6 (30%)	14 (70%)
Sex (Bărbați/Femei)	2 / 4	9 / 15
Vârstă		
• Media	51,8	46,2
• Variații	28-76	29-72
<i>Helicobacter pylori</i>		
• Serologie pozitivă	4 (66,67%)	9 (64,29%)
• Testul rapid cu urează	3 (50%)	8 (57,14%)
• Histologia pozitivă	4 (66,67%)	10 (71,43%)

În concluzie, sunt necesare alte studii prospective de evaluare a rolului infecției cu *H. pylori* ca factor de risc al EH la bolnavii cu ciroză hepatică și efectele eradicării acestei infecții asupra nivelului amoniemiei sau stării de encefalopatie.

BIBLIOGRAFIE

- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-1275.
- Misiewicz G, Harris A. *Clinician's Manual on Helicobacter pylori*. Science Press Limited, 1995.
- Vincent P. Aspects épidémiologiques et écologiques de l'infection à *Helicobacter pylori*. *Hepato-Gastro* 1996; 2: 7-12.
- Zullo A, Hassan C, Morini S. *Helicobacter pylori* infection in patients with liver cirrhosis: facts and fictions. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 197-205.
- Ponzetto A, Fagoonee S, Pellicano E. *Helicobacter pylori* and liver: an actor with three roles? *Dig Liver Dis* 2001; 34: 399-402.
- Calvet X, Navarro M, Gil M et al. Epidemiology of peptic ulcer disease in cirrhotic patients: Role of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2501-2507.
- Preda C, Becheanu G, Berghi O et al. Caracteristicile infecției cu *Helicobacter pylori* la pacienții cu ciroză hepatică. *Gastro Ro* 2007; 6.
- Chen JJ, Changchien CS, Tai DI, Chiou SS, Lee CM, Kuo CH. Role of *Helicobacter pylori* in cirrhotic patients with peptic ulcer. A serological study. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1565-1568.
- Nardone G, Coscione P, D'Armiento P et al. Cirrhosis negatively affects the efficiency of serologic diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28: 332-336.
- Siringo S, Vaira D, Menegatti M et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* in liver cirrhosis. Relationship with clinical and endoscopic features and the risk of peptic ulcer. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2024-2030.
- Vigneri S, Termini R, Piraino A, Scialabba A, Pisciotto G, Fontana N. The stomach in liver cirrhosis. *Gastroenterol* 1991; 101: 472-478.
- Wu ChS, Lin Ch-Y, Liaw YF. *Helicobacter pylori* in cirrhotic patients with peptic ulcer disease: A prospective, case controlled study. *Gas-trointest Endosc* 1995; 42: 424-427.
- Ștefănescu G, Bălan G, Stanciu C. Encefalopatia portală. În: Stanciu C editor. *Esențialul în hipertensiunea portală*. Iași: 2007; 148-175.
- Ito S, Kohly Y, Kato T, Abe Y, Ueda T. Significance of ammonia produced by *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 167-174.
- Spinzi G, Pellicano R, Minoli G et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in hepatitis C positive patients with cirrhosis. The Como cross-sectional study. *Panminerva Med* 2001; 43: 85-87.
- Kirchner GJ, Wagner S, Schmidt H et al. Pathogenic role of *Helicobacter pylori* infection in chronic liver disease. *Gastroenterol* 1996; 110: A157.
- Pellicano R, Leone N, Berrutti M et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in hepatitis C virus positive patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 33: 648-650.
- Leone N, Pellicano R, Brunello F et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma. *Cancer Detection and Prevention* 2003; 27: 494-497.
- Pontisso P, Ruvoietto MG, Fattovich G et al. Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis virus infections. *Gastroenterol* 1993; 105: 1529-1533.
- Floreani A, Biagini MR, Zappalà F et al. Chronic atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in primary biliary cirrhosis: a cross-sectional study with matching. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997; 29: 13-17.
- Shahin WA, Abdel Baset EZ, Nassr AK, Atta MM, Kabil SM, Murray JA. Low incidence of *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer and chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 479-484.
- Schmulson MJ, De Leon G, Kershenovich A, Vorackova V, Keshemobich D. *Helicobacter pylori* infection among patients with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *Helicobacter* 1997; 2: 149-151.
- Graham DY, Lew GM, Klein PD et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *Ann Intern Med* 1992; 116: 705-708.
- Axon ATR, O'Morain CA, Bardhan KD et al. Randomised double blind controlled study of recurrence of gastric ulcer after treatment for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 1997; 314: 565-568.
- Soll A. Gastric, duodenal, and stress ulcer. In: Sleisenger MH, Fordtran JS editors. *Gastrointestinal Disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1993, 580-679.
- Umenaura T, Yeo AE, Sottini A et al. SEN virus infection and its relationship to transfusion-associated hepatitis. *Hepatology* 2001; 33: 1303-1311.
- Siringo S, Burroughs AK, Bolondi L et al. Peptic ulcer and its course in cirrhosis: An endoscopic and clinical prospective study. *J Hepatol* 1995; 22: 633-641.
- Azuma T, Ito S, Suto H et al. Pharmacokinetics of clarithromycin in *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 216-222.
- Zullo A, Rinaldi V, Meddi R, Winn S, Moscatelli R, Attili AF. *Helicobacter pylori* eradication with dual and low-dose triple therapy in patients with liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 831-835.
- Zullo A, Rinaldi V, Meddi P, Hassan C, Winn S, Attili AF. *Helicobacter pylori* infection, plasma ammonia levels, and psychometric testing in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2024-2028.
- Miquel J, Barcena R, Boixeda D et al. Role of *Helicobacter pylori* infection and its eradication in patients with subclinical hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1067-1072.
- Miyai H, Ito S, Azuma T et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy on hyperammonaemia in patients with liver cirrhosis. *Gut* 1997; 40: 726-730.
- Cho YD, Bong HK, Lee YH et al. The role of gastric *H. pylori* infection on the blood level of ammonia in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol* 1997; 112: A89.
- Fitz JG. Hepatic encephalopathy, hepatopulmonary syndromes, hepatorenal syndrome, coagulopathy and endocrine complications of liver disease. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002, 1543-1565.
- Mas A. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to treatment. *Digestion* 2006; 73 (Suppl. 1): 86-93.
- Cox MW, Soltes GD, Lin PH et al. Reversal of transjugular intrahepatic porto-systemic shunt (TIPS)-induced hepatic encephalopathy using a strictured self-expanding covered stent. *Cardio-vascular Intervent Radiol* 2003; 11: 21-22.
- Riggio O, Nicolao F, Angelioni S et al. Intractable hepatic encephalopathy after TIPS WITH polytetrafluoroethylene-covered stent-graft. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38 (5): 570-572.
- Srivastava N, Singh N, Joshi YK. Nutrition in the management of hepatic encephalopathy. *Trop Gastroenterol* 2003; 24 (2): 59-62.
- Gubbins GP, Moritz TE, Marsano LS, Talwalkar R, McClain CJ, Mendenhall CL. *Helicobacter pylori* is a risk factor for hepatic encephalopathy in acute alcoholic hepatitis: the ammonia hypothesis revisited. *Am J Gastroenterol* 1993; 11: 1906-1910.

NOI STRATEGII TERAPEUTICE ÎN BOALA CRONICĂ DE RINICHI

Mihaela Busuioc, P. Gusbeth-Tatomir, A. Covic
Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină
Clinica de Nefrologie
Spital-Universitar "C.I. Parhon" Iași

THE MANAGEMENT IN CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD) (Abstract): Renal fibrosis is the principal process underlying the progression of chronic kidney disease (CKD) to end stage renal disease (ESRD). It is a relatively uniform response involving glomerulosclerosis, tubulointerstitial fibrosis and changes in renal vasculature. Direct or indirect tubulointerstitial injury via oxidative stress and various effector molecules trigger cellular responses like tubular epithelial cell (TEC) apoptosis, activation of fibroblasts and their phenotypic switch to myofibroblasts, proliferation of macrophages, fibrocytes, fibroblasts as well as epithelial to mesenchymal transition of TEC. In this review we explore the potential of experimental therapeutic strategies, based on preventing or reversing the pathophysiologic steps of kidney remodeling that lead to fibrosis. **Key words:** CHRONIC KIDNEY DISEASE, RENAL FIBROSIS, CELL SIGNALLING, TREATMENT OPTIONS

Rapoarte recente sugerează creșterea prevalenței bolii cronice de rinichi (1,2). Creșterea globală a prevalenței de boală cronică renală este alimentată în special de populația vârstnică și pacienții cu diabet, hipertensiune și obezi. Evoluția bolii cronice de rinichi are repercursiuni majore de sănătate, nu numai legate de stadiul final al bolii renale dar și asupra afectării cardiovasculare. Prin urmare încetinirea progresiei bolii renale a devenit o prioritate majoră de sănătate (3).

Boala cronică de rinichi este caracterizată de progresia fibrozei renale determinată de boala renală inițială. În prezent, tratamentul având ca scop încetinirea progresiei bolii cronice de rinichi este centrat pe controlul agresiv al tensiunii arteriale, cu câteva linii terapeutice având ca țintă procesul fibrotic în sine. Noile strategii terapeutice se bazează pe prevenirea sau reversibilitatea etapelor fiziopatologice ale modelării renale care duc în final la fibroză.

Indiferent de boala inițială, progresia bolii de rinichi este caracterizată histologic de dezvoltarea concomitentă de glomeruloscleroză și fibroză tubulointerstițială. Cheia mecanismului este reprezentată de distrugerea și pierderea de podocite, structuri esențiale ale celulelor epiteliale glomerulare (4,5). Celula mezangială este matricea majoră de formare a celulei în glomerul și este, de asemenea, pivotul procesului de glomeruloscleroză, în timp ce activitatea fibroblastului interstițial ori miofibroblastului este centrul dezvoltării fibrozei tubulointerstițiale. Importanța distrugerii tubulointerstițiale în progresia bolii renale a fost arătată într-o analiză extensivă morfometrică a peste 1700 biopsii renale, care au arătat că inflamația și fibroza interstițială au fost semnificativ asociate cu un declin rapid al funcției renale, chiar și în boli afectând predominant sau cel puțin inițial glomerulul (6).

În plus, studierea fibroblastilor inter-

stițiali de la nivelul rinichiului bolnav a demonstrat că aceste celule joacă un rol cheie în fibrogeneză, ducând la creșterea activității proliferative și a sintezei matricei extracelulare proteice (7). Mecanismele acestui proces fibrotic sunt caracterizate de pierderea celulelor renale prin necroză și apoptoză, transformarea mezenchimală epitelială și proliferare de miofibroblaști cu creșterea sintezei matricei extracelulare și reducerea clearance-ului. Strategiile terapeutice se axează pe evenimentele celulare cheie ce reprezintă baza fibrozei renale și anume: pierderea celulară, transformarea, proliferarea și acumularea de matrice extracelulară.

În timp ce răspunsul celular la leziune poate determina pierdere sau/și proliferare celulară, câteva celule regresează în fenotipuri mezenchimale embrionice, permițând regenerarea lor prin proliferare, prin aceasta restaurând integritatea structurală renală. Alte celule sunt transformate în fenotipuri miofibroblastice mezenchimale, prin aceasta contribuind la pierdere de fibroblaști care migrează, proliferază, secretă în exces collagen interstițial, ducând la expansiunea matricei extracelulare și fibroză (8).

În stimularea transformării mezenchimale epiteliale sunt implicați o serie de mediatorii, cei mai importanți fiind TGF- β 1 precum și IL-1, TGF lax (factorul de creștere tisular lax), EGF (factorul de creștere epidermal), PDGF (factorul de creștere derivat din trombocite).

Studii recente au examinat semnalul transductor al mediatorului TGF- β 1, fie prin blocarea receptorilor activin-like kinază sau prin manipularea mediatorilor transducerii intracelulare, *Smads*. De exemplu, proteina 7 morfogenetică a osului (BMP-7) este un mediator endogen care inhibă semnalul TGF- β 1-Smads prin stimularea inhibitorilor de *Smads* (9), aceasta încetinind fibroza prin transformarea mezenchimală epitelială la modele experimentale cu nefrită toxică (9)

și obstrucție ureterală unilaterală (10); de asemenea, proteina 7 morfogenetică a osului poate atenua complicațiile vasculare (11) și osoase ale bolii cronice de rinichi (12).

Factorul de creștere hepatocitar inhibă semnalul transductor TGF- β 1-Smad prin inhibarea translocării nucleare a Smad ori stimularea expresiei corepresorilor Smad (13). Factorul de creștere hepatocitar joacă un rol important în reducerea fibrozei la modele experimentale cu boală cronică de rinichi, unde transformarea epitelială mezenchimală (EMT) deține un rol cheie în fibrogenza din boli ca uropatia obstructivă (14), nefropatia diabetică (15) și nefropatia cronică de alogrefă.

Pentoxifilin-ul, al cărui mecanism de acțiune este reprezentat de inhibarea fosfodiesterazei, interferează cu proliferarea celulară și transformarea epitelial-mezenchimală (EMT). Pentoxifilin-ul este folosit în studii clinice în curs de desfășurare, care examinează rolul său nefroprotectiv în sindroamele nefrotice (16).

Alți antagoniști TGF- β 1 sunt mici molecule de proteoglicani bogate în leucina cum ar fi *decorin*-ul și *tanilast*-ul, substanțe care antagonizează procesele fibrotice prin sechestrarea TGF- β 1 în matricea extracelulară (EMC), astfel reducând activitatea biologică a acestei citokine. Modularea semnalelor TGF- β 1 prin stimularea expresiei inhibitorilor Smad (de exemplu Smad7) a diminuat fibroza interstițială la modele experimentale de uropatie obstructivă unilaterală (17), dar utilitatea clinică rămâne încă discutabilă.

Relaxina este un peptid hormonal cu puternică activitate antifibrotică renală. Beneficiul derivă în parte din interferența cu factorului transformator de creștere β (TGF- β), o puternică citokină cu acțiune profibrotică. Infuzia subcutană continuă de relaxină a dat rezultate promițătoare în studii clinice de fază II la pacienți cu scleroză sistemică, dar aceste efecte nu sunt confir-

mate în studii de faza III.

Pirfenidona inhibă acumularea de matrice extracelulară, jucând un rol important în nefropatia diabetică și glomerulonefrita mesangioproliferativă.

Este știut că miofibroblaștii actin pozitivi ai fibrelor musculare netede de tip α sunt celulele principale efectoare în fibrogeneză, precedând expansiunea matricei extracelulare în ambele compartimente: glomerular și tubulointerstitial (18). Astfel, terapiile influențând formarea și proliferarea de medatori de miofibroblaști cum ar fi mitogenii celulari (PDGF, FGE), proteinele ciclului celular (de ex. *roscovitine*) și cascada intracelulară (Ras-Raf-Mek-Erk) pot fi benefice în fibroza renală.

Astfel, factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF) este un puternic mitogen al celulei glomerulare renale și al fibroblastului, iar inhibarea lui este utilă în reducerea experimentală a inflamației glomerulare și a modificărilor proliferative. *Imatinib mesylate* este un inhibitor de tirozin kinaza, blocând de asemenea receptorii PDGF; această substanță este folosită atât în reducerea leziunilor cronice în glomerulonefrita mesangială cât și în atenuarea fibrozei renale din nefropatia cronică de alogrefă, nefropatia obstructivă și nefropatia diabetică (19).

Alte strategii terapeutice având ca țintă PDGF, confirmate experimental, sunt deja utilizate în studii clinice de faza I. Astfel, antagonizarea PDGF-D cu anticorpi monoclonali umani CR002 este utilă în prevenirea sclerozei în modele experimentale cu glomerulonefrită anti Thyl1 (19).

Factorul de creștere epidermal (EGF), un alt mitogen celular important, stimulează proliferarea fibroblastică renală și expresia de collagen *in vitro*. Inhibarea EGF prezervă funcția renală la modele cu boală polichistică renală și diminuează fibroza glomerulară la modele experimentale cu fibroză și hipertensiune (20). Date experi-

mentale sugerează că activarea receptorului EGF de către angiotensina joacă un rol important în deteriorarea funcției renale și inhibitorii de enzimă TNF- α convertitoare pot fi folosiți în prevenirea progresiei bolii renale.

Cascada intracelulară (Ras-Raf-Mek-Erk) și Rho kinaza (ROCK) nu joacă numai un rol important în reglarea proliferării celulare, dar poate amplifica răspunsul fibrotic mediat de TGF- β (21). Folosind diverși antagoniști, cum ar fi antagonistul de Ras (acid farnesilthiosalicilic) sau inhibitorul Mek (UO126), poate fi redusă lezarea renală la modele cu nefrită anti Thyl.1 (22, 23), insuficiența renală indusă de cisplatin (24) și boala polichistică (25). Statinele atenuează de asemenea fibrogeniza *in vivo* la modele cu nefrită nefrotoxică (26), efectele fiind mediate de antagoniști Ras. Mai mult, inhibitorii ROCK diminuează fibroza interstițială la modele cu obstrucție ureterală unilaterală, nefrectomie subtotală și nefroangioscleroză (27).

Un număr de semnale celulare sunt importante în medierea răspunsului inflamator și fibrotic în leziunea renală. De exemplu, protein kinaza C semnal joacă un rol-cheie în nefropatia diabetică, prin stimularea reglării expresiei osteopontinei, ca urmare facilitând recrutarea de macrofage și producere de TGF- β 1 (28). Inhibitorul de protein kinază C ruboxistaurina poate reduce proteinuria și stabiliza funcția renală la pacienți cu nefropatie diabetică (29).

Pentru agenții imunosupresivi, cum ar fi micofenolat-ul de mofetil (MMF) al cărui mecanism este reprezentat de inhibarea de inosin-monofosfat dehidrogenaza, inhibând astfel proliferarea celulară, nu sunt date clare în ce privește eficacitatea în progresia bolii renale (3).

Informațiile sunt contradictorii și în ceea ce privește rapamicina, un alt agent imunosupresiv, al cărui mecanism principal este interferența cu proliferarea celulară prin

reglarea biogenezei ribozomale și translația de proteine; nu exista date clare în ce privește eficacitatea acestui imunosupresiv asupra progresiei bolii renale, dar date experimentale demonstrează că, paradoxal, poate induce proteinuria. Alte studii au evidențiat că rapamicina atenuează fibroza renală la pacienți cu transplant renal (30) și la cei cu obstrucție ureterală unilaterală (31).

Dexametazona reduce amplitudinea proceselor fibrotice în unele studii experimentale, având un mecanism asemănător cu MMF (32); în schimb, dexametazona nu reduce fibroza în modelele experimentale de boală renală progresivă (la șoarecii tratați cu clorură de mercur); totuși, tacrolimus-ul, un imunosupresiv care inhibă neuraminidaza, s-a dovedit eficient ca antifibrotic în aceste investigații experimentale (33).

Agoniștii de receptori γ activați de proliferare de peroxizomi reduc creșterea celulară și inflamația, având de asemenea și efect antiproteinuric în nefropatia diabetică.

Antagoniștii de endotelină, un peptid produs de endoteliul vascular, reduc proliferarea celulară și hipertensiunea intraglomerulară, date experimentale arătând rolul lor în nefropatia diabetică.

Agentii antioxidanți, cum ar fi, N-acetyl-cisteina, tocoferolii sau acidul α -lipoic sunt utilizați în studii clinice în curs de desfășurare pentru a demonstra rolul lor în progresia bolii renale.

În fine, stimularea sintezei de acid nitric, urmată de administrarea de L-arginină, previne progresia fibrozei renale la câteva modele (34), dar o accelerează la modele experimentale de nefrită lupică (35) și nefropatie la adriamicină (36).

CONCLUZII

În ultimii ani, multe din țintele propuse pentru tratamentul fibrozei renale au fost atinse și validate pe diferite modele experimentale animale și altele noi au fost identificate. Pentru unele dintre țintele studiate s-au descoperit noi medicamente, care sunt testate sau sunt deja utilizate în terapia pacienților fără afectare renală. Fibroza renală, pe de altă parte, rămâne un teritoriu în mare parte nedescoperit și neacoperit de studii clinice.

Totuși, nefrologii nu au reușit să găsească toate căile patologice implicate în remodelarea renală atunci când au încercat să încetinească progresia bolii renale; în schimb ei și-au îndreptat eforturile în tratamentul hipertensiunii, o complicație a bolii cronice de rinichi. Aceasta a avut ceva succes, totuși mulți pacienți cu boală cronică renală continuă să progreseze rapid spre stadiul final.

Noile strategii terapeutice vor avea la bază scheme de tratament implicând manipulara imunologică a proceselor patologice la nivel renal.

BIBLIOGRAFIE

1. Coresh J, Astor BC, Greene T et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1-12.
2. Lameire N, Jager K, Van Biesen W et al. Chronic kidney disease: a European perspective. *Kidney Int Suppl* 2005; 99: S30-S38.
3. Khwaja A, El Kossi M, Floege J, El Nahas M. The management of CKD: A look into the future. *Kidney Int* 2007; 72: 1316-1323.
4. Kriz W, Gretz N, Lemley KV. Progression of glomerular diseases: is the podocyte the culprit? *Kidney Int* 1998; 54: 687-697.

5. Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE et al. Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2941-2952.
6. Bohle A, Wehrmann M, Bogenschutz O et al. The long term prognosis of the primary glomerulonephritides. A morphological and clinical analysis of 1747 cases. *Pathol Res Pract* 1992; 188: 908-924.
7. Rodemann HP, Muller GA. Characterization of human renal fibroblasts in health and disease: In vitro growth, differentiation, and collagen synthesis of fibroblasts from kidneys with interstitial fibrosis. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 684-686.
8. Neilson EG. Mechanisms of disease: fibroblasts-a new look at an old problem. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 101-108.
9. Zeisberg M, Hanal J, Sugimoto H et al. BMP-7 counteracts TGF beta1 induced epithelial to mesenchymal transition and reverses chronic renal injury. *Nat Med* 2003; 9: 964-968.
10. Klahr S, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis: the role of bone morphogenic protein-7 and hepatocyte growth factor. *Kidney Int Suppl* 2003; 87: S105-S112.
11. Davies MR, Lund RJ, Mathew S et al. Low turnover osteodystrophy and vascular calcification are amenable to skeletal anabolism in an animal model of chronic kidney disease and metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 917-928.
12. Gonzales EA, Lund RJ, Martin KJ et al. Treatment of a murine model of high turnover renal osteodystrophy by exogenous BMP-7. *Kidney Int* 2002; 61: 1322-1331.
13. Dai C, Liu Y. Hepatocyte growth factor antagonizes the profibrotic action of TGF-beta1 in mesangial cells by stabilizing Smad transcriptional corepressor TGIF. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1402-1412.
14. Yang J, Liu Y. Delayed administration of hepatocyte growth factor reduces renal fibrosis in obstructive nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: F349-F357.
15. Mizuno S, Nakamura T. Suppressions of chronic glomerular injuries and TGF-beta 1 production by HGF in attenuation of murine diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F134-F143.
16. Azuma H, Takahara S, Matsumoto K et al. Hepatocyte growth factor prevents the development of chronic allograft nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1280-1292.
17. Lan HY, Mu W, Tomita N et al. Inhibition of renal fibrosis by gene transfer of inducible Smad7 using ultrasound-microduble system in rat UUO model. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1535-1548.
18. Badid C, Vincent M, Fouque D et al. Myofibroblast: a prognostic marker and target cell in progressive renal disease. *Ren Fail* 2001; 23: 543-549.
19. Floege J, Eitner F, Alpers C. A new look at platelet derived growth factor and renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (1): 12-23.
20. Francois H, Placier S, Flamant M et al. Prevention of renal vascular and glomerular fibrosis by epidermal growth factor receptor inhibition. *FASEB J* 2004; 18: 926-928.
21. Phanish MK, Wahab NA, Hendry BM et al. TGF-beta1 induced connective tissue growth factor (CCN2) expression cells requires Ras/MEK/ERK and Smad signaling. *Nephron Exp Nephrol* 2005; 100: e156-e165.
22. Bokemeyer D, Panek D, Kramer HJ et al. In vivo identification of the mitogen activated protein kinase cascade as central pathogenic pathway in experimental mesangioproliferative glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1473-1480.
23. Downward J. Targeting RAS signaling pathway in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 11-22.
24. Jo SK, Cho WY, Sung SA et al. Mek inhibitor, U0126, Attenuates cisplatin-induced renal injury by decreasing inflammation and apoptosis. *Kidney Int* 2005; 67: 458-466.
25. Omori S, Hida M, Fujita H et al. Extracellular signal-regulated kinase inhibition slows disease progression in mice with polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1604-1614.
26. Christensen M, Su RW et al. Simvastatin protection against acute immune-mediated glomerulonephritis in mice. *Kidney Int* 2006; 69: 457-463.
27. Hayashi K, Wakino S, Kanda T et al. Molecular mechanism and therapeutic strategies of chronic renal injury: role of rho-kinase in the development of renal injury. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 29-33.

28. Haraguchi M, Border WA, Huang Y, Noble NA. T-PA promotes glomerular plasmin generation and matrix degradation in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59: 2146-2155.
29. Zhang G, Kernan KA, Collins SJ et al. Plasminogen promotes renal interstitial fibrosis by promoting epithelial to mesenchymal transition: role of plasmin activated signals. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 846-859.
30. Mota A, Arias M, Taskinen EI et al. Sirolimus-based therapy following early cyclosporine withdrawal provides significantly improved renal histology and function at 3 years. *Am J Transplant* 2004; 4: 953-961.
31. Wu MJ, Wen MC, Chiu YT et al. Rapamycin attenuates unilateral ureteral obstruction induced renal fibrosis. *Kidney Int* 2006; 69: 2029-2036.
32. Muller DN, Shagdarsuren E, Park JK et al. Immunosuppressive treatment protects against angiotensin II-induced renal damage. *Am J Pathol* 2002; 161: 1679-1693.
33. Suzuki K, Kanabayashi T, Nakayama H, Doi K. Effects of tacrolimus and dexamethasone on tubulointerstitial fibrosis in mercuric chloride treated Brown Norway rats. *Exp Toxicol Pathol* 2003; 55: 197-207.
34. Mossey JJ, Ishidoya S, McCracken R, Klahr S. Nitric oxide generation ameliorates the tubulointerstitial fibrosis of obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2202-2212.
35. Peters H, Border WA, Ruckert M, Kramer S, Neumayer HH, Noble NA. L-arginine supplementation accelerates renal fibrosis and shortens life span in experimental lupus nephritis. *Kidney Int* 2003; 63: 1382-1392.
36. Rangan GK, Wang Y, Harris DC. Pharmacologic modulators of nitric oxide exacerbate tubulointerstitial inflammation in proteinuric rats. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1696-1705.

NOUTĂȚI

POLIMORFISMUL GENETIC ȘI TRATAMENTUL CU LOSARTAN LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2 CU NEFROPATIE

S-a realizat un studiu randomizat, dublu-orb, placebo controlat, într-un grup populațional multirasial și multiethnic, în rândul pacienților cu DZ tip 2 ce prezentau și nefropatie. S-au evidențiat trei tipuri de polimorfism al genei enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), genotipurile fiind II (inserție-inserție), DD (deleție-deleție), ID (inserție-deleție). Parametrii urmăriți au fost: dublarea creatinemiei, progresia spre boala renală terminală și decesul. Studiul a relevat că fiecare alelă adițională D crește riscul de progresie a nefropatiei diabetice. Progresia deteriorării funcției renale la pacienții cu polimorfism DD și ID este rezultatul activității renale crescute a ECA. Genotipul DD crește riscul de dezvoltare a leziunilor glomerulare la pacienții cu DZ tip 2 cu micro/macroalbuminurie, fiind un predictor independent al dublării creatinemiei și al progresiei spre boală renală terminală. De asemenea, controlul glicemic neadecvat pe termen lung, în timpul liberalizării aportului alimentar de sare, crește efectul Angiotensinei I, atât sistemic, cât și renal, la diabeticii cu genotip DD al ECA. Spre deosebire de IECA (cu efecte favorabile doar la heterozigotii II), efectele Losartanului asupra tuturor parametrilor renali, la pacienții cu DZ tip 2, au fost mai importante în grupul cu cel mai nefavorabil polimorfism al genei ECA-homozigotii DD, dar și în grupul intermediar-heterozigotii ID. A fost sugerată o interacțiune cantitativă între tratamentul cu Losartan și genotipul ID al genei ECA în îmbunătățirea prognosticului renal. În concluzie, losartanul poate micșora progresia bolii renale și chiar îmbunătăți prognosticul renal, pentru pacienții cu DZ tip 2, indiferent de polimorfismul genei ECA. (Parving HH, de Zeeuw D, Cooper ME et al. ACE Gene Polymorphism and Losartan Treatment in Type 2 Diabetic Patients With Nephropathy. *JASN* 2008; 19: 771-779).

Ioana Dana Alexa

CORELAȚIILE DINTRE GROSIMEA INTIMA-MEDIA LA NIVELUL ARTEREI CAROTIDE INTERNE ȘI NIVELELE ACIDULUI URIC SERIC LA PACIENȚI HIPERTENSIVI

Germaine Săvoiu¹, Simona Drăgan², O. Fira-Mladinescu¹, Corina Gorun¹,
Lavinia Noveanu³, Anca Tudor⁴, Danina Muntean¹, Georgeta Mihalas³
Universitatea de Medicină și Farmacie "V. Babeș" Timișoara
Facultatea de Medicină

1. Departamentul de Fiziopatologie

3. Departamentul de Fiziologie

4. Departamentul de Informatică

2. Institutul de Boli Cardiovasculare Timișoara

CORRELATIONS BETWEEN CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS AND SERIC URIC ACID LEVELS IN HYPERTENSIVE PATIENTS (Abstract): Intima-media thickness (IMT) of the carotid arteries assessed noninvasively by ultrasonography is now validated as a sensitive marker for atherosclerosis and it is directly associated with increased risk of cardiovascular disease. Hyperuricemia (HU) is a well-recognized risk factor for cardiovascular diseases. **Aim:** To evaluate the correlations between IMT and uric acid levels in patients with hypertension (HT). **Material and method:** Our study consisted of: a group of 30 patients with HT without HU (men 55%, mean age $\pm$ S.D.: 50 ± 11 years), a group of 25 patients with HT and HU (men 52%, mean age $\pm$ S.D.: 52 ± 10 years), and a control group of 25 healthy subjects (men 55%, mean age $\pm$ S.D.: 50 ± 11 years). All the patients in the study groups were examined by high resolution B-mode ultrasound to measure the IMT of the common carotid artery. **Results:** IMT values were significantly higher in the patient groups (HT without HU and HT with HU) compared to the control group (0.98 ± 0.28 , 1.41 ± 0.31 versus 0.56 ± 0.15 mm, respectively, $p < 0.001$). In the patients groups, patients with HU had significantly higher carotid IMT compared to the patients without HU. In this study we have shown that higher SUA levels are associated with atherogenesis independent from hypertension. **Conclusion:** Early screening for hyperuricemia and lowering serum uric acid levels might be beneficial in slowing progression of IMT in hypertensive patients. **Key words:** IMT, URIC ACID, HYPERTENSION

Studii anterioare au arătat ca nivelul de acid uric este un factor important, independent, de risc pentru boala cardiovasculară (1,2). Relațiile dintre hiperuricemie și alți factori de risc cardiovasculari precum hipertensiunea arterială, obezitate, reducerea activității fizice și scăderea HDL colesterol au fost demonstrate în multe studii clinice dar mecanismele patogenice dintre ele nu sunt încă bine înțelese (3,4). O posi-

bilă legătură fiziopatologică poate fi datorată nivelurilor crescute de acid uric care influențează procesul aterosclerotic prin unele mecanisme care influențează negativ disfuncția endotelială, metabolismul oxidativ, aderarea și agregarea plachetară (5,6,7,8). Grosimea intimei mediei arterei carotide IMT măsurată noninvasiv prin ultrasonografie este folosită ca un marker pentru boala aterosclerotică și este direct asociată

cu un risc crescut de boală cardiovasculară (9,10).

Studiile anterioare au raportat că valorile crescute ale IMT sunt puternic asociate cu o creștere a morbidității cardiovasculare la pacienții cu hipertensiune și hiperuricemie, dar contribuția acidului uric în procesul de ateroscleroză indus de hipertensiune nu a fost încă clarificată. Acest studiu a fost efectuat pentru a observa IMT la pacienți hipertensivi cu sau fără hiperuricemie.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a inclus 30 de pacienți (bărbați 58%, vârsta medie $\pm$ deviația standard: 49 ± 10 ani) cu hipertensiune fără hiperuricemie, 25 de pacienți cu hipertensiune și hiperuricemie (bărbați 52%, vârsta medie $\pm$ deviația standard: 52 ± 10 ani) și un grup de control format din 25 de subiecți sănătoși (bărbați 55%, vârsta medie $\pm$ deviația standard: 50 ± 11 ani). Subiecții din grupul de control nu au prezentat boli cardiovasculare sau sistemice iar examenul fizic, electrocardiograma, radiografia toracică și ecocardiografia bidimensională și Doppler au fost normale.

Hipertensiunea a fost definită astfel: tensiunea arterială sistolică ≥ 140 mmHg și/sau tensiunea arterială diastolică ≥ 90 mmHg luându-se în considerare media obținută la trei determinări în cel puțin trei vizite făcute la un interval de o săptămână sau sub tratament antihipertensiv (11). Hiperuricemia a fost definită ca valori serice > 410 $\mu\text{mol/L}$ la bărbați și > 310 $\mu\text{mol/L}$ la femei (12). Nivelul acidului uric a fost determinat prin metode colorimetrice enzimatic. Au fost măsurate prin metode biochimice curențe, cu ajutorul Reflotomului, colesterolul total, HDL-colesterolul, și nivelele de trigliceride, iar LDL-colesterolul a fost calculat după formula Friedewald:

$\text{LDL-colesterol} = \text{Colesterol total} - \text{HDL-colesterol} - \text{trigliceride}/5$

Criteriile de excludere au fost tensiunea

arterială sistolică ≥ 220 mmHg, cardiopatia ischemică, sindromul coronarian acut, accidentul vascular cerebral sau prezența unor boli majore precum cancerul, boala hepatică, insuficiența renală, diabetul insulino-dependent și depresia.

Ultrasonografia carotidiană

Toți pacienții au fost evaluați cu ajutorul unui sistem de operare B-mode de rezoluție înaltă cu transductor liniar cu frecvența de 17 MHz. Pentru obținerea unei imagini de calitate distanța focală optimă a fost de 30–40 mm, frecvența optimă a cadrelor de 25 Hz și s-au efectuat setări de amplificare pentru a elimina artefactele intraluminal minime. Amplificarea compensatorie a fost în jur de 60 dB. De asemenea, s-au făcut ajustări pentru obținerea unei luminozități simetrice a peretelui apropiat cât și a celui depărtat, scăzând în caz de necesitate amplificarea în partea mijlocie a câmpului, pentru evitarea artefactelor intraluminal.

Segmentele pereților arteriali au fost evaluate longitudinal, perpendicular pe raza ultrasunetului, cu vizualizarea clară a ambilor pereți pentru a permite măsurarea diametrului, conform Consensului de la Mannheim. Se recomandă incidența laterală deoarece aceasta oferă cea mai bună vedere a câmpului mijlociu, nivel la care rezoluția este mai mare decât în câmpul alăturat sau îndepărtat. IMT se măsoară de preferință la nivelul peretelui îndepărtat. În cazul peretelui apropiat, IMT trebuie măsurat separat de IMT de la nivelul peretelui îndepărtat. De-a lungul a minim 10 mm de segment arterial, se obține o imagine de calitate prin măsurători seriate.

Analiza statistică

Toate valorile numerice au fost exprimate ca valoare medie $\pm$ deviație standard. Analiza statistică a fost făcută folosind testul Pearson's pentru corelații și testul t-Student pentru valori pereche. Valorile de probabilitate $p < 0,05$ au fost considerate semnificative. Pentru comparații am folosit

TABELUL I

Caracteristicile fizice și parametrii biochimici ale grupurilor de studiu

	Grup de control (n=25)	Grup pacienți HTA fără hiperuricemie (n=30)	Grup pacienți HTA cu hiperuricemie (n=25)
Vârsta(ani)	50±11	49±10	52±10
Bărbați(%)	55	58	52
Colesterol total (mg/dL)	175±20	223±22	236±41
LDL-colesterol(mg/dL)	125±21	135±22	166±38
HDL-colesterol (mg/dL)	47±10	42±11	33±7
Trigliceride (mg/dL)	112±15	154±21	180±72
TA sistolică(mmHg)	115±20	150±23	183±19
TA diastolică(mmHg)	75±9	110±20	98±5
Creatinina(mg/dL)	0,83±20	0,97±20	1,02±21
Acid uric (μmol/L)	277±110	272±52	473±38
GIM (mm)	0,56±0,15	0,98±0,28	1,41±0,31

analiza de variantă unifactorială Anova One Way și testul Post-hoc Bonferroni.

REZULTATE

Distribuția factorilor de risc cardiovasculari, caracteristicile demografice și determinările de laborator ale pacienților sunt descrise în tabelul I. Nu există o diferență statistică semnificativă între grupuri în ceea ce privește sexul, vârsta, profilul de risc cardiovascular și terapia cardiovasculară medicală cu excepția colesterolului total, LDL-colesterolului și trigliceridelor (tab. I).

Corelația dintre acidul uric și IMT la lotul de control a fost directă, puternică și semnificativă ($\alpha=0,01$) (fig. 1).

La lotul hipertensiv fără hiperuricemie am găsit o corelație directă, medie și semnificativă între valorile acidului uric seric

și IMT ($\alpha=0,05$) (fig. 2), iar la lotul hipertensiv cu hiperuricemie corelația dintre acidul uric seric și valorile IMT a fost directă, puternică și semnificativă cu $\alpha=0,001$ (fig. 3).

De asemenea, în acest studiu am găsit că valorile IMT sunt semnificativ crescute la pacienții cu hipertensiune, comparativ cu grupul de control. În cazul celor două grupuri de pacienți hipertensivi, cei cu hiperuricemie au avut valori ale IMT mai mari comparativ cu cei fără hiperuricemie (fig. 4).

S-a obținut valoarea $p<0,001$, adică între valorile IMT pentru cele 3 loturi, diferențele au fost semnificative cu pragul de semnificație $\alpha=0,001$.

Comparând valorile între loturi, luate două câte două loturi, am obținut în toate cazurile $p<0,001$, adică diferențe semnificative cu pragul de semnificație $\alpha=0,001$.

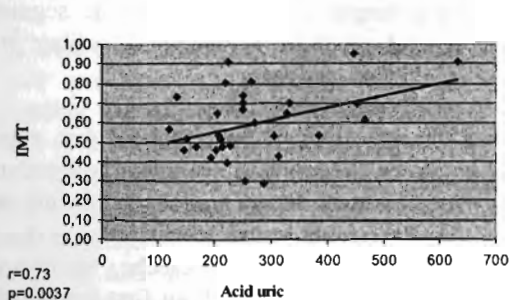


Fig. 1. Acidul uric – lot control

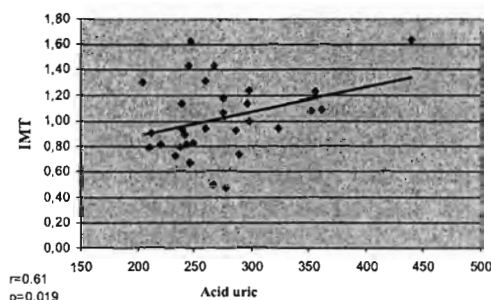


Fig. 2. Acidul uric – lot hipertensiv fără hiperuricemie

Grosimea intima-media și nivelele acidului uric seric

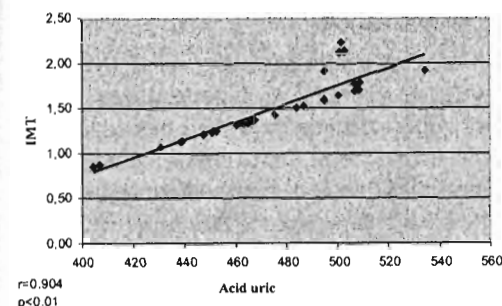


Fig. 3. Acidul uric – lot hipertensiv cu hiperuricemie

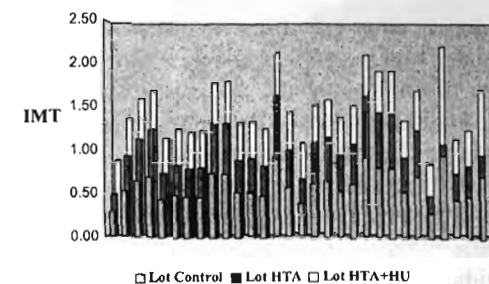


Fig. 4. Distribuția valorilor IMT pentru cele 3 loturi

TABELUL II
Rezultatele testului Anova

	Suma ariilor	df	Aria medie	F	Prag semnificație
Între grupuri	12,271	2	6,136	76,562	.000
Dintre grupuri	7,213	90	.080		
Total	19,484	92			

TABELUL III
Comparații multiple – Testul Post-hoc Bonferroni

Lot	Comparat cu:	Diferența medie	Eroare standard	Sig.	95% Interval de confidență	
					Prag inferior	Prag superior
Control	HTA	-.4210	.07191	.000	-.5964	-.2456
	HTA+HU	-.8894	.07191	.000	-1.0648	-.7139
HTA	Control	.4210	.07191	.000	.2456	.5964
	HTA+HU	-.4684	.07191	.000	-.6438	-.2930
HTA+HU	Control	.8894	.07191	.000	.7139	1.0648
	HTA	.4684	.07191	.000	.2930	.6438

DISCUȚII

În acest studiu, am arătat că IMT este crescut la pacienții cu hipertensiune, cu sau fără hiperuricemie, comparativ cu grupul de control. De asemenea, am demonstrat, că există o diferență semnificativă între cele două grupuri de pacienți hipertensivi în ceea ce privește IMT. Am observat corelații semnificative între IMT, nivelele acidului uric și alți factori de risc cardiovasculari.

Aceste rezultate au demonstrat că nivelele crescute de acid uric sunt asociate cu ateroscleroza, independent de hipertensiune. Numeroase studii au demonstrat că diagnosticarea precoce a aterosclerozei este importantă în prevenirea bolilor cardiovasculare. Rapoarte anterioare au sugerat

că IMT este în prezent cel mai studiat și mai folosit marker sonografic al aterosclerozei precoce și măsurarea IMT a fost postulată ca un marker surogat pentru ateroscleroza generalizată (13,14,15).

S-a observat că pacienții care au nivel crescut de acid uric au un risc crescut de evenimente coronariene sau boli cerebrovasculare comparativ cu pacienții care au nivelul de acid uric normal (16). În prezent, hiperuricemia a fost adesea considerată ca parte a sindromului metabolic sau doar un marker al riscului crescut cardiovascular, alături de hipertensiune, dislipidemie și obezitate (17,18,19). Multe studii evidențiază că nivelul ridicat de acid uric poate fi un factor de risc independent asociat cu mortalitatea cardiovasculară (20,21,22). Deși

hiperuricemia este frecvent întâlnită la pacienții hipertensivi, legătura dintre ele și mecanismul patogenetic este încă neclar.

Studiul prezent a fost efectuat pentru a observa dacă hiperuricemia are un rol posibil în apariția aterosclerozei independent de hipertensiune, la pacienții cu hipertensiune. Dovezi experimentale sugerează că acidul uric este asociat cu efecte nefavorabile asupra vaselor și țesuturilor renale. Mai mult, s-a raportat că acidul uric stimulează proliferarea celulelor musculare netede și reglează expresia factorului de creștere derivat din trombocite și proteina-1 chemoattractantă monocitară (23,24). Deși acidul uric este produsul final major al metabolismului purinelor, acesta poate determina generarea de ioni superoxid, rezultatul fiind creșterea stress-ului oxidativ prin sistemul xantin-oxidazelor (25).

Așadar, nivelele crescute de acid uric pot fi asociate cu dezvoltarea aterosclerozei independent de alți factori de risc aterosclerotici și de asemenea acidul uric poate influența efectele nefavorabile ale hipertensiunii asupra sistemului cardiovascular la pacienții hipertensivi.

CONCLUZII

În acest studiu am observat că IMT este crescut la pacienții cu hipertensiune cu sau fără hiperuricemie față de grupul de control. La pacienții hipertensivi cu hiperuricemie, IMT este semnificativ crescut față de pacienții hipertensivi fără hiperuricemie. În plus, am găsit corelații semnificative între măsurătorile IMT, nivelele de acid uric și alți factori majori de risc aterosclerotici. Aceste rezultate au indicat că nivelele crescute de acid uric sunt asociate cu ateroscleroza independent de hipertensiune.

Coroborând datele obținute în acest studiu cu cele din literatură rezultă că determinarea IMT carotidiene la pacienții hipertensivi cu hiperuricemie ar putea constitui un marker important pentru detecția subiecților asimptomatici cu risc crescut, la care se impun măsuri de prevenție cardiovasculară mai agresive.

Determinarea acidului uric seric ca metodă de screening se impune la pacienții hipertensivi, iar scăderea nivelului acidului uric ar putea fi benefică pentru încetinirea progresiei IMT la pacienții cu hipertensiune arterială.

BIBLIOGRAFIE

1. Cullerton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 7-13.
2. Bengtsson C, Lapidus L, Stendahl C, Waldenstrom J. Hyperuricaemia and risk of cardiovascular disease and overall death. A 12-year followup of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Acta Med Scand* 1988; 224: 549-555.
3. Bonora E, Targher G, Zenere MB et al. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. The role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 975-980.
4. Vuorinen-Markkola H, Yki-Järvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 25-29.
5. Butler R, Morris AD, Belch JJ, Hill A, Struthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 746-751.
6. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 2002; 105: 2619-2624.

7. Leyva F, Anker S, Swan JW et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 858-865.
8. Mustard JF, Murphy EA, Ogryzlo MA, Smythe HA. Blood coagulation and platelet economy in subjects with primary gout. *Can Med Assoc J* 1963; 89: 1207-1211.
9. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483-494.
10. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age. The Muscatine Study. *Circulation* 2001; 104: 2815-2819.
11. *** World Health Organization - International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
12. Ruilope LM, Garc'ya Puig J. Hyperuricemia and renal function. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 197-202.
13. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-1406.
14. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999; 30: 841-850.
15. Simons PC, Algra A et al. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARTERial disease). *Circulation* 1999; 100: 951-957.
16. Breckenridge A. Hypertension and hyperuricaemia. *Lancet* 1966; 1: 15-18.
17. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo AB. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 225-234.
18. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266: 3008-3011.
19. Timar O, Sestier F, Levy E. Metabolic syndrome X: a review. *Can J Cardiol* 2000; 16: 779-789.
20. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 144-150.
21. Persky VW, Dyer AR, Idris-Soven E et al. Uric acid: a risk factor for coronary heart disease? *Circulation* 1979; 59: 969-977.
22. Ward HJ. Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension. *Lancet* 1998; 352: 670-671.
23. Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem* 1991; 266: 8604-8608.
24. Kanellis J, Watanabe S, Li JH et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003; 4: 1287-1293.
25. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159-163.

VALOAREA METODEI COMPLIOR ÎN STUDIUL DISFUNCTIEI ENDOTELIALE LA PACIENȚII HIPERTENSIVI

Viviana Aursulesei, Georgeta Datcu, M.D. Datcu
Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină
Clinica I Medicală Cardiologică

THE VALUE OF COMPLIOR METHOD FOR STUDYING THE ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN HYPERTENSIVE PATIENTS (Abstract): **Objective:** Non-invasive methods that measure the arterial stiffness and wave reflection have recently been used for assessing the endothelial dysfunction. Despite this fact, Complior method, which can study the relation between nitric oxide (NO) and pulse wave velocity as a measure of arterial stiffness, is not currently used. Our study evaluates the potential of Complior technique for a global assessing of the endothelial dysfunction. **Material and methods:** Endothelial dysfunction was prospectively studied before and after 6 and 12 months of antihypertensive treatment in 92 hypertensive patients, strictly selected and 50 matched normotensives. The studied parameters were pulse wave velocity (PWV) and its variation under pharmacodynamic stimulation. NO-dependent/independent vasodilatation were assessed with 400 µg Ventolin spray ($\Delta PWV\% = BR$) and 0.5 mg sublingual NTG ($\Delta PWV\% = NR_1$), respectively. **Results:** 1. The endothelial dysfunction has a large interindividual variability, irrespective the blood pressure values. 2. The endothelial dysfunction is a heterogenous condition, being more affected in peripheral arterial territory and in NO-dependent component. 3. Therapeutic effect depends on vascular structure and antihypertensive regimen. ACE inhibitors and calcium channel blockers have complementary intervention, so the combination can be useful for a better therapeutic control of the endothelial dysfunction. **Conclusion:** Complior is a very useful method for studying the complex profile of endothelial dysfunction and can complete the vascular ultrasound data for peripheral arterial site. **Key words:** COMPLIOR, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, ARTERIAL STIFFNESS, NITRIC OXIDE, ARTERIAL HYPERTENSION

Studiul disfuncției endoteliale (DE) se confruntă la ora actuală cu lipsa unor metode facile din punct de vedere tehnic, înalt reproductibile, care să caracterizeze global circulația arterială. Din acest motiv literatura de specialitate propune metode diverse, adaptate evaluării unui teritoriu vascular definit și atrage atenția asupra noțiunii de heterogenitate anatomică și topografică (1,2,3).

O categorie aparte este reprezentată de așa-numitele tehnici potențial utile în evaluarea DE. Baza metodologică este studiul

relației oxid nitric-rigiditate arterială. În esență se urmărește stimularea eliberării de oxid nitric (NO) cu ajutorul agonistilor de receptori β_2 . Altfel spus, principiul este măsurarea „gradului” de reducere a rigidității arteriale (RA) într-o manieră NO-dependentă (4). Aceste metode au avantajul că sunt noninvazive, mult mai puțin dependente de operator și caracterizează global DE. Majoritatea studiilor utilizează analiza undei de puls prin tonometrie de aplanare (variația indexului de augmentare) sau analiza conturului pulsului prin fotopleetismo-

grafie digitală (5,6,7). În mod similar, poate fi studiată hiperemia reactivă a arterelor de conductanță prin înregistrarea variației velocității undei pulsatile (PWV) cu ajutorul metodei Complior (8). Tehnica are avantajul major că determină în mod direct PWV, parametrul standard de RA, cel mai utilizat în studii populaționale largi.

Parte din metode au fost validate pentru studiul biodisponibilității NO și sunt considerate complementare testării standard a DE prin vasodilatația mediata de flux. Este însă necesară extinderea studiilor în diferite grupuri populaționale, pentru clarificarea relației cu alte modalități validate de evaluare a DE (1,9). Pentru metoda Complior, în ciuda avantajelor sale, datele din literatură sunt extrem de sărace.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost adresat pacienților cu hipertensiune arterială esențială necomplicată, nou diagnosticată și netratați sau aflați sub tratament antihipertensiv dar cu valori tensionale insuficient controlate. În a doua situație includerea s-a făcut după o perioadă de «wash-out» de cel puțin 14 zile. Lotul a cuprins 92 de subiecți hipertensivi, selecționați după criterii stricte, și 50 de normotensivi cu caracteristici comparabile. Urmărirea a fost prospectivă, secvențială, sub tratament antihipertensiv (bazal, la 6 luni și la 12 luni). Schemele terapeutice utilizate (Enalapril/dihidropiridine + Indapamidă) au fost alese ținând cont de valoarea dovedită în ameliorarea rigidității arteriale și a DE.

Evaluarea rigidității arteriale (PWV) prin metoda Complior (10) a respectat recomandările de evaluare ale Consensului American din 2002 (11,12), reluate fără modificări notabile de Consensul European în 2006 (13). Metodologia de studiu a cuprins două etape:

1. determinarea PWV în axul carotidă-femurală (C-F) și carotidă-radială (C-R). Valoarea considerată validă a fost media a cel

puțin trei determinări succesive, cu coeficient de reproductibilitate > 90%.

2. evaluarea DE prin testarea variației valorii bazale a PWV sub stimulare farmacologică:

a. variația dependentă de endoteliu notată cu BR, calculată cu formula:

$$BR = [(PWV - PWV_{post\beta_2}) / PWV] \times 100\%$$

unde $PWV_{post\beta_2}$ reprezintă viteza undei pulsatile determinată la 15 minute după inhalarea de Salbutamol (Ventolin spray 400 µg);

b. variația independentă de endoteliu notată cu NR_1 , calculată cu formula:

$$NR_1 = [(PWV - PWV_{postNTG}) / PWV] \times 100\%$$

unde $PWV_{postNTG}$ este valoarea obținută la 5 minute după administrarea de nitroglicerina sublinguală 0,5 mg. Această etapă s-a realizat în momentul revenirii PWV la valorile bazale după stimularea β adrenergică (în medie 10 minute).

La fiecare etapă de studiu a fost monitorizat statusul hemodinamic și pacienții au fost interogați despre eventuale efecte adverse medicamentoase. Pentru achiziția imaginilor a fost necesară introducerea datelor demografice și hemodinamice ale pacientului (tensiune arterială sistolică, diastolică, frecvența cardiacă) și a datelor speciale (talie, greutate, raportul ombilic/trohanter, distanțele carotidă-femurală/carotidă-radială măsurate la suprafața corpului). Înregistrarea datelor este stocată în memorie și ulterior afișată sub trei forme: succesiunea undelor de puls la nivelul celor trei situsuri arteriale, morfologia undei după reprocesare automată (fig. 1), valori medii $\pm$ DS.

REZULTATE

Vasodilatația dependentă de endoteliu

În lotul de hipertensivi BR_{C-F} a avut o valoare medie bazală de $9,67 \pm 3,52\%$, inferioară celei obținute în lotul martor de normotensivi ($20,39 \pm 7,96\%$). Ambele loturi prezintă o variabilitate largă inter-individuală a parametrului. Diferența între

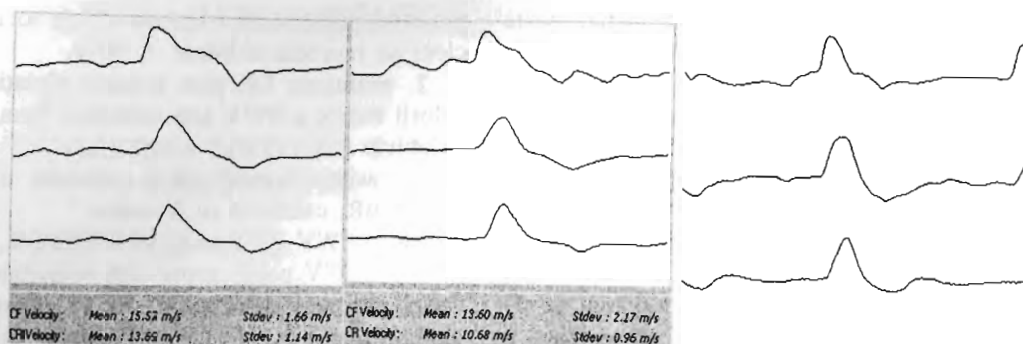


Fig. 1. Aspectul curbelor de puls carotidian, femural, radial în 3 momente ale determinării PWV (bazal, după β_2 simpatomimetic și după NTG)

cele două loturi corespunde vasodilatației deficitare a hipertensivului (-52,58%, $p < 0,001$). Evoluția BR_{C-F} la hipertensiv este caracterizată prin ameliorare progresivă la 6 luni cu 63,2% ($p < 0,001$), corespunzătoare dublării capacității de vasodilatație. La 12 luni valoarea medie crește suplimentar (+ 90,6%, $p < 0,001$) și se remarcă tendința de scădere a variabilității interindividuale. Pentru teritoriul periferic parametrul echivalent BR_{C-R} are comportament asemănător. Hipertensivul are vasodilatație deficitară și în acest teritoriu (valori medii bazale de $5,52 \pm 2,3\%$ versus $16,14 \pm 7,1\%$) corespunzătoare unei diferențe de 65,77% în favoarea normotensivului ($p <$

0,001). În evoluție ameliorarea este impresionantă în primele 6 luni față de nivelul bazal (91,9%, $p < 0,001$). Comparativ cu lotul martor însă, la 12 luni, se păstrează o diferență semnificativă de 32,24%. În concluzie, comportamentul vasodilatației dependente de endotelium este heterogen în funcție de teritoriu, iar ameliorarea sub tratament, deși semnificativă, nu egalează lotul martor (fig. 2a).

Vasodilatația independentă de endotelium

În lotul de hipertensivi parametrul NR_{IC-F} are o valoare medie bazală de $19,59 \pm 9,4\%$, din nou cu variație interindividuală largă. Valoarea nu este semnificativ modificată comparativ cu normotensivul (17,97

$\pm 6,58\%$, $p = 0,2$), comportament menținut după 12 luni de tratament. Deci, în cazul vasului central, vasodilatația independentă de endotelium are comportament diferit, fiind practic nemodificată față de lotul martor și sub tratament. Pentru teritoriul periferic situația pare diferită. Hipertensivul are valori medii inferioare celor din teritoriul central (NR_{IC-R} $11,86 \pm 4,90\%$) și este în deficit de vasodilatație comparativ cu normotensivul (-25,71%, $p = 0,004$). În evoluție, există o creștere medie de + 21,1%, fără nivel de semnificație statistică ($p = 0,32$) sub tratament. Spre deosebire de vasul central, vasodilatația în teritoriul carotidă-radială rămâne modificată în evoluție față de lotul martor (-19,89%, $p = 0,001$) (fig. 2b).

DISCUȚII

Evaluarea prin metoda Complior (Colson⁸) a fost demarată cu intenția de a evalua importanța utilizării PWV în testarea DE și pentru a completa datele într-un domeniu privat de informații consistente la ora actuală. Studiul prezentat duce la următoarele concluzii:

1. parametrii testați de DE (BR și NR) au o variabilitate apreciabilă interindividuală în ambele loturi. Se poate specula ideea că nu valorile tensionale condiționează acest răspuns. Cu mare probabilitate, este vorba de o caracteristică a reactivității vasculare la om, legată de parametri adiționali. Variabilitatea este mai accentuată în teritoriul central comparativ cu cel periferic, comportament legat de structura diferită a vasului arterial, elastic sau muscular.

2. hipertensivii au reactivitate vasculară net modificată comparativ cu normotensivii.

3. vasodilatația dependentă de endotelium este afectată semnificativ față de normotensiv în ambele teritorii, inclusiv după tratament. Reactivitatea NO-independentă însă nu respectă o regulă față de lotul martor. Comportamentul, similar altor studii, este

probabil în relație cu tipul de vas arterial explorat.

4. reactivitatea vasculară diferă în funcție de teritoriul arterial testat, fiind mai afectată în periferie. Comportamentul atestă heterogenitatea topografică și de mecanism a DE și crează dificultăți de comparare atunci când se folosesc metode diferite de studiu pentru fiecare din teritorii. Metoda Complior depășește acest inconvenient.

5. răspunsul vasodilatator al hipertensivului este influențat de tratament, fără a egala lotul martor. În studiul nostru aspectul a fost valabil pentru componenta dependentă de endotelium și pentru cea NO-independentă periferică. Răspunsul este gradat, mai intens în primele 6 luni de urmărire. Evoluția arată necesitatea evaluării pe termen lung a fenomenului. Ameliorarea DE este progresivă pentru că este condiționată de procese funcționale și structurale (remodelarea vasculară), la rândul lor dependente de teritoriul investigat.

Rezultatele obținute permit afirmarea beneficiului tehnicii în evaluarea DE dar și limitele sale. Metoda Complior completează informațiile despre DE în teritoriul central, adică poate realiza o caracterizare globală. În același timp tehnica nu poate substitui ecografia vasculară pentru studiul teritoriului periferic, deoarece axul arterial explorat este diferit (brahială-radială pentru ecografia vasculară). Aspectul cel mai important este că parametrii Complior de DE nu oferă la ora actuală informații prognostice, spre deosebire de valoarea dovedită a parametrului ecografic consacrat - vasodilatația mediata de flux (FMD). Rezultă că cele două metode ar putea fi complementare în studiul DE. Constatarea nu semnifică faptul că una din metode este inferioară celeilalte. Mai degrabă, protocolul ar trebui adaptat atunci când se folosesc concomitent cele două metode. Cum FMD la nivelul arterei brahiale este deja o metodă validată și cu reale implicații prognostice, ar fi de

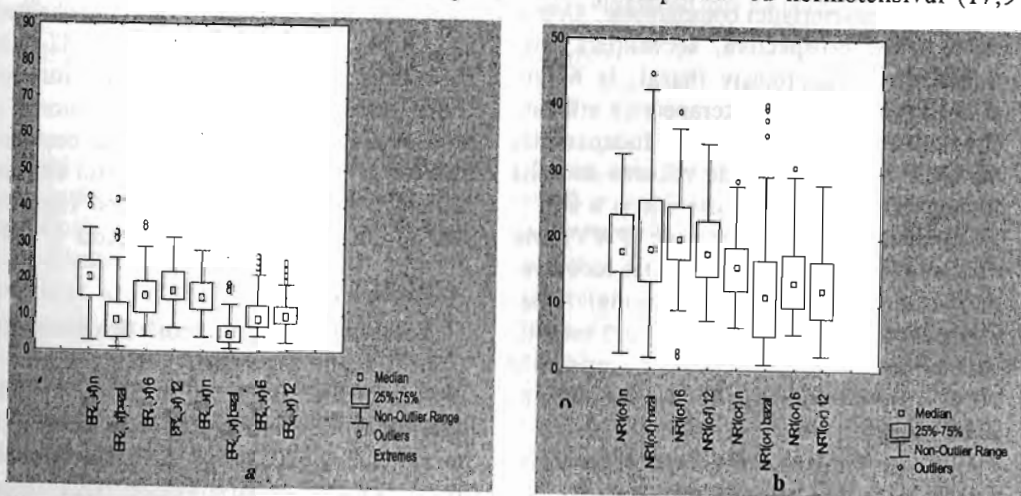


Fig. 2. Evoluția comparativă a parametrilor Complior de DE NO-dependentă (a) și NO-independentă (b) la hipertensiv și normotensiv

preferat adaptarea metodei Complior prin utilizarea variantei brahială-radială (14).

Studiul Complior realizat prospectiv, secvențial sub tratament, oferă informații valoroase referitoare la efectul diferit al claselor de antihipertensive asupra DE în ansamblu. Sub acest aspect, rezultatele noastre arată că blocantele de calciu tip dihidropiridine influențează predominant componenta NO-dependentă centrală, spre deosebire de inhibitorii de enzimă de conversie care au efect mai marcat și mai precoce asupra componentei periferice. Concluzia practică a studiului nostru, oferită grație metodei Complior, a fost că cele două regimuri terapeutice au intervenție complementară. Deci, asocierea ar fi poten-

țial benefică pentru ameliorarea promptă și amplă a RA și a DE. Rezultatele sunt în concordanță cu datele studiului ALERT care a demonstrat efectul superior al acestei combinații terapeutice pentru RA (15). În 2006, Vogel accentuează același aspect pe baza literaturii recente (16,17,18,19,20).

CONCLUZIE

Importanța practică a metodei Complior în studiul DE este faptul că furnizează informații despre o tehnică discutată actual doar sub aspectul potențialului său. Ținând cont de faptul că datele din literatură sunt sărace pentru acest tip de evaluare, rezultatele studiului nostru necesită validare prin raportare la alte studii similare.

BIBLIOGRAFIE

1. Deanfield J, Donald A, Giannattasio C et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the working group on endothelium and endothelial factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005; 23: 7-17.
2. Tousoulis D, Antoniadis C, Stefanadis C. Evaluating endothelial function in humans: a guide to invasive and non-invasive techniques. *Heart* 2005; 91: 553-558.
3. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction. Testing and clinical relevance. *Circulation* 2007; 115: 1285-1295.
4. Xu B, Li J, Gao L, Ferro A. Nitric oxide dependent vasodilatation of femoral artery by beta (2) adrenergic stimulation or cyclic AMP elevation in vivo. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 969-974.
5. Wilkinson I, Hall I, MacCallum H et al. Clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 147-157.
6. Hayward C, Kraindly M, Webb C. Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis. A clinical application. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 521-528.
7. Chowienzyk P, Kelly R, MacCallum H. Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection. Blunted response to endothelium-dependent beta 2 adrenergic vasodilatation in type II diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2007-2014.
8. Oliver J, Webb D. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 554-556.
9. Lemogoum D, Flores G, Leeman M. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta - adrenergic stimulation. *J Hypertens* 2004; 22: 511-517.
10. *** Artech Medical. At the heart of the artery. Complior®. www.artech-medical.com/en/index.htm 2002.
11. Van Bortel L, Duprez D, Starmans-Kool M et al. Clinical applications of arterial stiffness. Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002; 15: 445-452.

12. O'Rourke M, Staessen J, Vlachopoulos C et al. Clinical application of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002; 15: 426-444.
13. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-2605.
14. Munakata M, Nunokawa T, Yoshinaga K, Toyota T. The brachial-ankle pulse wave velocity is a better predictor for pulse pressure than augmentation index in older hypertensives. *JMAJ* 2005; 48: 224-233.
15. Neutel J. A Lotrel evaluation of hypertensive patients with arterial stiffness and left ventricular hypertrophy trial. *Am J Hypertens* 2002; 15: 166 A-173.
16. Vogel R. Optimal Vascular Protection: A Case for Combination Antihypertensive Therapy. *Prev Cardiol* 2006; 9: 35-41.
17. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al., for the CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217-2225.
18. Neutel JM, Smith DH, Weber MA et al. Efficacy of combination therapy with amlodipine besylate/benazepril hydrochloride for lowering systolic blood pressure in stage 2 hypertension. *Am J Geriatr Cardiol* 2006; 15: 142-150.
19. Tedesco MA, Natale F, Calabro R. Effects of monotherapy and combination therapy on blood pressure control and target organ damage: a randomized prospective intervention study in a large population of hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 2006; 8: 634-641.
20. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al., for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.

NOUȚĂȚI

ASOCIEREA STATINELOR CU UN ANTIAGREGANT PLACHETAR (CLOPIDOGREL) ÎN TIMPUL UNEI ANGIOPLASTII CORONARIENE (AC) NU AGRAVEAZĂ NICI ACTIVITATEA PLACHETARĂ REZIDUALĂ, NICI PROGNOSTICUL

Mai multe studii recente pledează pentru existența unei legături între agregarea plachetară reziduală după o AC și degradarea prognosticului clinic, semnalându-se faptul că administrarea unei statine poate reduce activitatea clopidogrelului prin inhibarea citocromului P 450. Studiul evaluează agregarea plachetară în cazul a 1155 de pacienți consecutivi, care au beneficiat de o AC, între 2005 și 2006, într-un centru unic. 87% dintre aceștia au primit o statină în momentul măsurării funcției lor plachetare, fără ca activitatea plachetară reziduală să fie semnificativ modificată. Un substudiu a comparat subiecții care au primit o statină cu efect inhibitor asupra citocromului P 450, cu cei la care s-a administrat o statină fără acest efect, fără a se observa o întârziere a inhibiției plachetare în nici unul din cele două subloturi. Administrarea statinelor a fost asociată cu o diminuare a riscului de apariție a unor evenimente cardiovasculare (criteriu compozit). Studiul demonstrează că administrarea statinelor împreună cu un antiagregant plachetar în timpul unei AC nu agravează riscul pentru apariția unei activități plachetare reziduale, nici prognosticul. (Geisler T et al. Statins do not adversely affect post-interventional residual platelet aggregation and outcomes in patients undergoing coronary stenting treated by dual antiplatelet therapy. *Eur Heart J* 2008; 29, 13: 1635-1643).

Al.D. Ciocină

STUDIUL HEMOSIDEROZEI HEPATICE ÎN HEPATOPATIILE CRONICE VIRALE

Carmelia Cojocariu¹, Anca Trifan¹, Maria Sultana Mihailovici², M. Danciu², C. Stanciu¹

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1. Disciplina de Semiologie Medicală

2. Disciplina de Morfopatologie

LIVER HEMOSIDROSIS STUDY IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS (Abstract): In chronic viral hepatitis the histopathological exam can reveal the presence of liver iron deposits in 10 to 73% of patients. Iron deposits are usually found in Kupffer cells, in endothelial cells and portal macrophages, and extremely rarely in hepatocytes. **Aim:** To evaluate the incidence of hepatic hemosiderosis in chronic viral hepatitis. **Methods:** 549 morphopathological features of liver biopsy specimens performed in the Gastroenterology and Hepatology Institute Iași, between January 1 2003 and December 31 2007 have been analyzed. Semiquantitative assessment of the degree of hepatic iron overload was performed and the localization of haemosiderin deposits: at the level of hepatocytes, the reticuloendothelial system or mixedly. The same anatomopathologist examined the blades and interpreted the results. **Results:** The medium age of patients who underwent liver biopsy was 45.08 years $\pm$ 10.045. Positive iron staining was found in 22.8% of cases, more frequently in males (31%), and in 91.82% of cases iron deposits were grade 1-2. The association of alcoholic etiology did not influence the incidence of hemosiderosis: 23% in patients with hepatitis and no ethanol exposure vs 25% in cases of strictly viral etiology. Deposits of haemosiderin were more frequent in viral hepatitis B (38.6%) than in viral hepatitis C (26.9%). In 34% of cases stainable iron was found only in reticuloendothelial system and in 46% of cases both in Kupffer cells and hepatocytes. **Conclusion:** Almost a quarter of chronic viral hepatitis cases are associated with liver deposits of haemosiderin, with features of secondary iron overload (deposits localized in the mesenchymal areas or mixedly). There is a higher risk of hemosiderosis in men, especially for those between 30 and 50. Liver iron overload levels in chronic viral hepatitis are, in most cases, low or medium, and the association with an alcoholic etiology does not influence the incidence of hemosiderosis in chronic viral hepatitis. **Key words:** CHRONIC HEPATITIS, IRON STAINING, HEMOSIDROSIS, AGE, IRON DISTRIBUTION

Creșterea sideremiei, feritinemiei și a indicelui de saturare al transferinei sunt constatate relativ frecvent în hepatitele cronice virale, în special cele cu virus C, cu incidențe însă extrem de variabile (20-46%) în funcție de diverși autori (1,2,3,4). Se apreciază că modificarea parametrilor serici este mai frecvent prezentă decât cea a fierului hepatic. Examenul histopatologic poate

evidenția prezența depozitelor hepatice de fier la 10-73% din pacienți (2,3,5,6). Depozitele de fier sunt localizate la nivelul celulelor Kupffer, celulelor endoteliale și macrofagelor portale și extrem de rar și la nivelul hepatocitelor; în majoritatea cazurilor mărirea depozitelor de fier este cel mult de grad mediu (grad 1 și 2), depozitele mari, ca în hemocromatozele genetice, fiind excepționale.

SCOP

Ne-am propus să apreciem incidența hemosiderozei hepatice în hepatitele cronice virale și analiza depozitelor de fier în funcție de datele demografice ale pacienților și caracterele morfopatologice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am analizat 867 buletine morfopatologice ale produselor bioptice hepatice, puncții biopsii efectuate în Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie Iași în perioada 01.ian.2003 – 31.dec.2007. După analiza rezultatelor examenelor histopatologice, pentru corectitudinea rezultatelor, am exclus buletinele care nu conțineau date complete (lipsa informațiilor complete sau parțiale referitoare la depozitele de hemosiderină-grad, localizare). După excludere au rămas în studiu examenele anatomopatologice ale 549 de produse de puncție biopsie hepatică. Prelucrarea statistică s-a făcut doar pentru aceste buletine morfopatologice.

Teoretic ar fi trebuit să stabilim și alte criterii de excludere, care să evite intrarea în studiu a produselor bioptice prelevate de la pacienți cu afecțiuni (hematologice, imune, inflamatorii cronice, neoplazice) care pot interfera metabolismul fierului și să determine creșterea depozitelor de fier. Având în vedere însă că pacienții evaluați pentru tratament antiviral (indicația principală a puncției biopsii hepatice) sunt deja pacienți selectați (fără afecțiunile amintite, care constituie contraindicații pentru tratament) nu am considerat necesare aplicarea altor criterii de excludere.

Toate puncțiile biopsie au fost efectuate după obținerea în scris a consimțământului informat al pacientului. Produsele bioptice au fost obținute prin puncționarea ficatului prin tehnica TruCut, utilizând truse Braun (tip Menghini), optime pentru tehnica aspirativă, cu ace cu diametrul de 1,4 sau 1,8 mm. Se consideră produsul de biopsie satisfă-

cător când are cel puțin 2 cm (microscopic să conțină cel puțin 4 spații porte). Produsul de puncție a fost fixat în formol și trimis la Catedra de Morfopatologie a Universității de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" pentru prelucrare și examen morfopatologic. S-au efectuat următoarele colorații: hematoxilinel-eozină (pentru evaluarea modificărilor inflamatorii hepatice), Van Gieson (pentru evaluarea fibrozei hepatice), albastru Prusia (Perl's) (pentru evaluarea depozitelor de hemosiderină).

Analiza buletinelor morfopatologice ale produsului de puncție biopsie hepatică a urmărit: prezența hemosiderozei hepatice, gradarea leziunilor necroinflamatorii hepatice (necroza în focar, hepatita de interfață, inflamația portală, gradul total de activitate), stadiul de fibroză, leziunile asociate.

Examinarea lamelor și interpretarea rezultatelor a fost efectuată de același anatomopatolog.

Evaluarea încărcării hepatice cu fier s-a făcut semicantitativ, cu precizarea localizării depozitelor de hemosiderină: hepatocitar, sistemul reticuloendotelial sau mixt. Gradarea activității și stadializarea fibrozei hepatice s-au efectuat utilizând scorul Ishack și Metavir.

REZULTATE

Date demografice ale lotului de studiu

Vârsta medie a pacienților din lotul studiat a fost de 45.08 ani $\pm$ 10.045 cu valori extreme de 19 și 72 ani. Repartiția cazurilor pe grupe de vârstă nu a fost uniformă. Cele mai multe cazuri studiate au fost repartizate în intervalul 42-54 ani, cu maxim de incidență în intervalul de vârstă 50-52 ani. Predominența vârstelor peste 40 de ani l-am considerat un element util pentru obiectivul propus, având în vedere faptul că incidența încărcărilor hepatice cu fier crește odată cu vârsta.

Produsele de puncție biopsie hepatică

au provenit în aproape 2/3 din cazuri de la pacienți de sex feminin.

Vârsta medie a pacienților de sex masculin a fost de 43.18 ani $\pm$ 10.84, mai redusă decât cea a lotului total, în timp ce la pacientele de sex feminin vârsta medie a fost peste cea a lotului total (48.06 ani $\pm$ 9.239). Trebuie subliniat un aspect asupra căruia voi reveni, și anume, faptul că un procent apreciabil din totalul pacientelor (35.6%) a avut vârsta peste 50 de ani. De la această vârstă, teoretic, femeile nu mai beneficiază de protecție față de încărcarea cu fier și acest lucru ar trebui să elimine diferențele pe sexe ale incidenței hemosiderozei hepatice și ale sindromului de încărcare cu fier.

Cele mai multe cazuri (75.6%) au fost reprezentate de hepatitele cronice virale C; celelalte etiologii virale au fost semnificativ mai reduse: virus B - 9.5%, virus B plus C - 2.9%, virus B plus C plus D - 0.4%, virus B plus D - 3.5%.

În 7.3% din cazuri la etiologia virală B sau C s-a asociat și consumul de alcool (recunoscut de pacient sau confirmat de datele biologice: GGT, macrocitoză).

Incidența hemosiderozei hepatice

Examenul morfopatologic al produselor de puncție biopsie hepatică a evidențiat prezența granulelor de hemosiderină în 22.8% din produsele analizate.

În timp ce în lotul general depozitele de hemosiderină au fost descrise la 22.2% din pacienți, la pacienții de sex masculin acestea au fost constatate mult mai frecvent (31%); la pacientele de sex feminin colorația Perl's pentru hemosiderină a fost pozitivă în 17.19% din cazuri. Statistic am constatat că incidența hemosiderozei hepatice este mai mare la bărbați decât la femei ($p=0.000$, CI-95%).

Cele mai multe cazuri de hepatită cronică care asociază hemosideroză hepatică (70%) au fost întâlnite la pacienții cu vârstă între 40-60 ani. Până la 50 de ani, incidența

hemosiderozei se menține relativ constantă, cu variații mici: cel mai rar (18.18%) fiind întâlnită în grupa de vârstă 20-29 ani iar cel mai frecvent (21.51%) în intervalul 30-39 ani. După 50 de ani însă incidența hemosiderozei hepatice depășește valoarea medie calculată în lotul total. La pacienții de 50-59 ani am găsit descrisă prezența granulelor de hemosiderină în 25.23% din cazuri, iar la cei cu vârsta între 60-69 ani în 29.03% din cazuri. Prelucrarea statistică a rezultatelor nu a evidențiat însă diferențe statistice semnificative a hemosiderozei în funcție de vârstă (testul Chi-pătrat: valoare statistică=3.732, $p=0.589$, CI-95%; coeficient de corelație Spearman=0.110).

Am constatat că există corelație între vârsta și sexul pacienților cu hemosideroză hepatică numai pentru două intervale de vârstă: 30-39 ani și 40-49 ani. Pentru aceste intervale de vârstă s-a observat că hemosideroză hepatică este mai frecventă la pacienții de sex masculin, cu diferențe statistice semnificative. Pentru toate celelalte intervale de vârstă incidența hemosiderozei a înregistrat variații minime pe sexe fără diferențe semnificative statistice. Cele mai slabe corelații statistice au fost constatate în intervalele de vârstă extreme (10-19 ani și 60-69 ani) ($p=0.197$ și respectiv 0.593).

Raportat la etiologia hepatitelor, depozitele de hemosiderină au fost mai frecvent întâlnite în hepatitele virale B (38.6%) decât în cele cu virus C (26.9%). Subliniez însă că rezultatul trebuie privit sub rezerva lotului foarte mic de pacienți cu hepatită cronică virală B și nu ca o concluzie generală.

La 7.3% din pacienții evaluați a fost înregistrat în foile de observație consumul de alcool (anamnestic sau biologic). Analizând prezența depozitelor de fier la pacienții cu consum de alcool față de cei neconsumatori am observat că asocierea etiologie alcoolice nu influențează incidența hemosiderozei: 23% în hepatitele fără asociere etanolică vs 25% în hepatitele cu etio-

logie strict virală.

Nu am găsit nicio corelație între incidența hemosiderozei și etiologia bolii hepatice ($p=0.765$, CI-95%).

Caracterele depozitelor de hemosiderină

Examenul morfopatologic a evaluat încărcarea hepatică cu fier ca fiind ușoară (grad 1) (fig. 1) în majoritatea cazurilor (91.82%). Gradul mai mare al hemosiderozei hepatice a fost constatat doar în 18 din cele 220 de produse pozitive la colorația cu albastru Prusia (8.18%): grad 2-12 cazuri, grad 3 (fig. 2)-5 cazuri și un singur caz cu depozite mari de hemosiderină, grad 4.

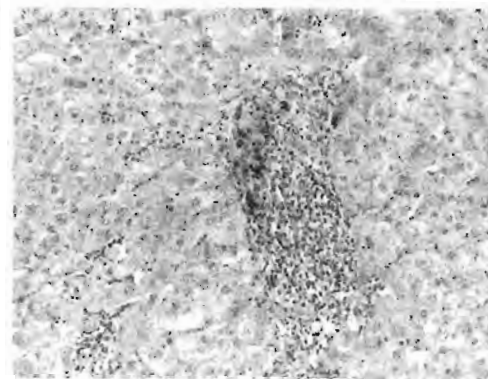


Fig. 1. Hepatită cronică virală B medie; depozite de hemosiderină grad 1 în macrofage portale, rare celule endoteliale și rare hepatocite (Perl's x10)

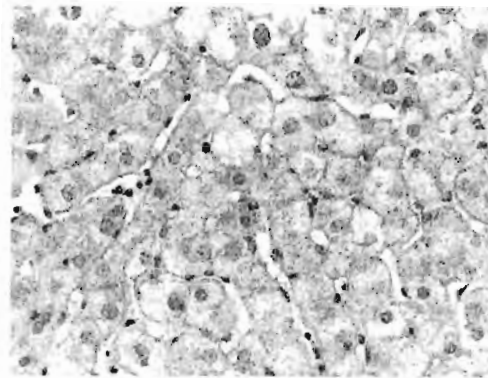


Fig. 3. Hepatită cronică virală B moderată; depozite de hemosiderină grad 1 în celulele Kupffer (Perl's x20)

Nu am întâlnit nici un caz de hemosideroză importantă la pacienți sub 30 de ani, majoritatea cazurilor (77%) fiind descrise la pacienții peste 40 de ani. Depozitele de hemosiderină de grad 2-3 au fost prezente în special în hepatitele de etiologie virală C, și doar în două cazuri de hepatită virală B.

Din punct de vedere al localizării depozitelor de hemosiderină, am constatat că acestea au fost prezente în special la nivelul celulelor sistemului reticuloendotelial (fig. 3). În 20% din cazuri hemosiderina a fost localizată doar la nivelul hepatocitelor (în-deosebi la nivelul celor din zona peripor-

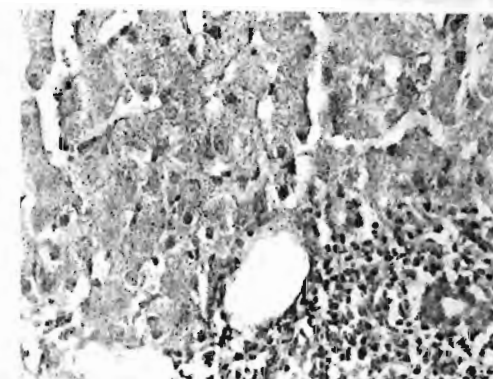


Fig. 2. Hepatită cronică moderată (necroză 3, HAI 10) etiologie virală C cu depozite difuze de hemosiderină grad 3 în hepatocitele portobiliare (Perl's x20)

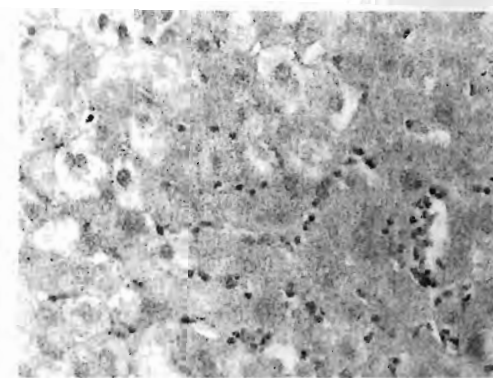


Fig. 4. Hepatită cronică virală B moderată; depozite granulare de hemosiderină grad 1 în hepatocite (Perl's x20)

tală și mai rar în hepatocitele de la periferia lobulului hepatic (fig. 4), în 34% din produsele examinate depozitele de hemosiderină au fost identificate doar la nivelul celulelor sistemului reticuloendotelial (macrofage, celule endoteliale din spațiile porte) iar în cele mai multe cazuri (46%) depozitele au avut localizare mixtă, atât hepatocitară cât și endotelială.

Doar într-un singur caz depozitele de hemosiderină au avut caractere tipice pentru hemocromatoză genetică: depozite mari, grad 4, cu localizare mixtă, dar preponderent în hepatocitele periportale. Acestea au fost constatate la un pacient în vârstă de 34 ani cu hepatopatie non virală.

În cazurile cu încărcare cu fier de grad 2-4 distribuția depozitelor de fier a fost întotdeauna mixtă: atât la nivelul hepatocitelor cât și al sistemului reticuloendotelial, dar cu localizare preferențială mezenchimală aproape în toate cazurile. Singura excepție, în care depozitele hepatocitare au fost mult mai mari decât cele mezenchimale a fost cel cu încărcare severă cu fier (grad 4). Spre deosebire de această distribuție, în încărcările minime cu fier am observat că depozitarea fierului a fost mai heterogenă: în 38.6% din cazuri hemosiderina a fost localizată atât parenchimos cât și mezenchimal, dar în majoritatea cazurilor (61.4%) depozitarea hemosiderinei s-a făcut numai la nivel mezenchimal.

DISCUȚII

Hemosideroza hepatică reprezintă una dintre modificările morfopatologice observate destul de frecvent în hepatopatiile cronice. Incidența depozitelor hepatice de fier în hepatitele cronice virale pe care am găsit-o în produsele studiate (22.8%) este comparabilă cu valorile din literatură (1,2, 3,4,5,6). Structura pe grupe de vârstă a lotului de studiu poate fi criticată deoarece nu este uniformă; deși nu am dorit să selectăm cu predilecție anumite grupe de

vârstă, structura lotului a corespuns obiectivului urmărit, teoretic, având șanse mai mari de detecție a hemosiderozei la pacienții peste 40 de ani. Numărul mic de pacienți cu vârstă peste 60 de ani este explicat de faptul că indicația punțiilor biopsii hepatice a reprezentat-o evaluarea unei hepatopatii cronice virale pentru stabilirea indicației de tratament antiviral, tratament contraindicat după 65 ani.

Analizând structura lotului studiat m-am fi așteptat să găsim o frecvență mai mare a hemosiderozei hepatice. În primul rând pentru că majoritatea pacienților (peste 80%) au avut vârsta între 40-60 de ani și este cunoscut că după 40 de ani crește riscul apariției încărcării cu fier (7,8,9). În al doilea rând datorită vârstei pacientelor de sex feminin; acestea au reprezentat aproape 2/3 din numărul total al pacienților, și în plus, am subliniat anterior că cea mai mare parte a lor a avut vârsta peste 50 de ani. De la această vârstă sexul își pierde caracterul protector față de încărcările cu fier. Un alt factor care îndreptățește la găsirea unei incidențe mai mari a hemosiderozei este consumul de alcool, care deși nu a fost recunoscut în general de pacienți (și prin urmare nu a fost luat în considerație ca etiologie posibilă) este cu siguranță mai mare decât cel care a rezultat din prelucrarea datelor.

Depozitele de fier au fost de 1.9 ori mai frecvent constatate la pacienții de sex masculin comparativ cu cei de sex feminin. Peste 30% din pacienții de sex masculin prezintă depozite hepatice de hemosiderină, în timp ce la femei aceste depozite le-am constatat doar în 16.83% din cazuri. Diferența de frecvență pe sexe a hemosiderozei este statistic semnificativă ($p=0.000$), confirmând frecvența crescută a încărcării cu fier la persoanele de sex masculin și rolul protector al sexului feminin pentru încărcările cu fier.

Numeroase studii au confirmat că în

hemocromatoza ereditară vârsta reprezintă un factor important de risc pentru apariția hemosiderozei, și mai mult, că există o corelație între mărimea depozitelor hepatice cu fier și vârstă (10,11,12,13). Aceste observații nu au fost confirmate și în cazul hepatopatiilor de alte etiologii care asociază hemosideroză hepatică.

Deși am constatat că hemosideroza hepatică a fost rară la persoanele tinere (sub 40 de ani) și cele mai multe cazuri cu hemosideroză hepatică (70%) au fost întâlnite în intervalul de vârstă 40-60 ani, nu am observat însă nici o corelație semnificativă statistic între vârsta pacienților și incidența depozitelor hepatice de fier: pe toate intervalele de vârstă raportul între cazurile cu hemosideroză și cele fără hemosideroză s-a menținut relativ constant. În studiul meu am constatat că vârsta nu reprezintă un factor de risc pentru hemosideroză hepatică în hepatitele cronice virale, rezultat în concordanță cu cele din literatură. Câteva studii, după analize multivariante complexe, au constatat că în hepatitele cronice virale, spre deosebire de hemocromatoza ereditară, singurul factor care se corelează cu depozitarea fierului în hepatitele cronice este gradul activității inflamatorii; vârsta și sexul nu influențează în niciun caz incidența sau mărimea depozitelor hepatice de fier (14,15).

Am constatat că între vârsta și sexul pacienților cu hemosideroza hepatică există corelație, însă numai pentru două intervale de vârstă: 30-39 ani și 40-49 ani. Pentru aceste intervale de vârstă s-a observat că hemosideroza hepatică este mai frecventă la pacienții de sex masculin, cu diferențe statistic semnificative ($p=0.003$ și respectiv $p=0.009$). Pentru toate celelalte intervale de vârstă incidența hemosiderozei a înregistrat variații pe sexe fără diferențe semnificative statistic. Diferențele între sexe a incidenței hemosiderozei pe aceste intervale de vârstă sunt cu mare probabilitate dato-

rate pierderilor lunare de fier în cazul sexului feminin. Totuși, nu pot explica de ce corelația nu s-a menținut și pentru intervalul de vârstă 20-39 ani, la care, logic, ne-am fi așteptat să obținem rezultate diferite.

În contradicție totală cu datele din literatură, care raportează incidențe mult mai reduse ale hemosiderozei hepatice în hepatitele cronice virale B (6-19%) față de hepatitele virale C (5,16) în fragmentele biopsice analizate am constatat că depozitele de hemosiderină au fost mai frecvent întâlnite în hepatitele virale B (38.6%) decât în cele cu virus C (26.9%). Aceste date trebuie însă privite cu rezervă deoarece lotul pacienților cu hepatite virale B a fost foarte redus numeric față de cel cu etiologie virală B. Valorile obținute nu le interpretez ca o concluzie pertinentă și consider că datele ar fi fost corecte dacă loturile pacienților cu hepatite B și C ar fi fost mai apropiate numeric.

Numeroase studii au confirmat că pacienții cu hepatopatii cronice, indiferent de etiologie, care consumă alcool au incidență mai mare a hemosiderozei hepatice (17,18). Noi am constatat însă că asocierea etiologie alcoolice nu influențează incidența hemosiderozei: 23% în hepatitele fără asociere alcoolică vs 25% în hepatitele cu etiologie strict virală. Acest rezultat este de asemenea, tot diferit față de datele altor studii care subliniază rolul favorizant al alcoolului în dezvoltarea încărcărilor cu fier. Și în acest caz rezultatele trebuie privite cu rezervă, datorită lotului mic de pacienți cu hepatite de etiologie mixtă, viral-alcoolică. Așa cum am mai precizat datele pot fi corectabile dacă se reevaluează consumul de alcool.

În cele mai multe cazuri (91.82%) încărcarea hepatică cu fier a fost evaluată semicantitativ de grad 1 și doar într-un singur caz am găsit depozite mari de hemosiderină de grad 4. Subliniez că încărcarea cu fier de grad 4 a fost prezentă la un pacient tânăr cu hepatopatie non virală, fără etiologie

precizată. Deși m-aș fi așteptat ca depozitele semnificative de fier să fie prezente în special la pacienți de sex masculin, am observat că depozitele mai mari de 1 au fost descrise la femei, fără a avea o explicație pentru această constatare. Aceste rezultate sunt concordante cu cele ale altor studii care au confirmat că în hepatitele cronice virale, în majoritatea cazurilor mărimea depozitelor de fier este cel mult de grad mediu (grad 1 și 2), depozitele mari, ca în hemocromatozele genetice, fiind excepționale (2,6,19).

Depozitarea fierului în hepatitele cronice virale are caracterele încărcărilor secundare cu fier (net diferite de cele din hemocromatoza ereditară), cu localizarea depozitelor în celulele Kupffer și tractul portal, nu în hepatocite ca în hemocromatoză (14). În produsele studiate cel mai frecvent (39% din cazuri) depozitele de hemosiderină au avut localizare mixtă, atât hepatocitară cât și endotelială și doar în 24% din cazuri hemosiderina a fost localizată doar la nivelul hepatocitelor. Neașteptat a fost faptul că în cazul localizării hepatocitare depozitele au fost constatate îndeosebi la nivelul hepatocitelor din zona periportală și mai rar în cele de la periferia lobulului hepatic, dispunere asemănătoare celei din hemocromatoza ereditară. În niciunul din aceste cazuri, cu localizare strict hepatocitară a hemosiderinei, mărimea depozitelor de fier nu a fost de nivelul celor întâlnite în hemocromatozele genetice. Doar într-un singur caz depozitele de hemosi-

derină au avut caractere tipice pentru hemocromatoză genetică: depozite mari, grad 4, cu localizare mixtă, dar preponderent în hepatocitele periportale.

Unele studii apreciază că în hepatitele virale distribuția fierului se face în funcție de mărimea depozitelor de fier: în încărcările minime depozitarea se face la nivel mezenchimal, în timp ce în cazul încărcărilor medii și mari depozitarea este întotdeauna mixtă (14,15,18). Acest aspect nu a fost constatat în totalitate în studiul meu: în cazul încărcărilor de grad 2-4 distribuția depozitelor de fier a fost în toate cazurile mixtă (parenchimatosa și mezenchimală), dar aceeași distribuție am constatat-o și în 38.6% din cazurile cu încărcare minimă cu fier (grad 1).

CONCLUZII

Rezultatele și interpretarea statistică a acestora permit elaborarea unor concluzii, unele similare celor din literatura de specialitate, altele diferite. Aproape un sfert din hepatitele cronice virale asociază depozite hepatice de hemosiderină, cu caracterele încărcărilor secundare cu fier (localizare preferențial mezenchimală a depozitelor sau mixt). Bărbații au risc mai mare de hemosideroză, în special în intervalul de vârstă 30-50 ani. Încărcarea hepatică cu fier în hepatitele cronice virale este în majoritatea cazurilor ușoară-medie iar asocierea etiologie alcoolice nu influențează incidența hemosiderozei în hepatitele cronice virale.

BIBLIOGRAFIE

- Wallace FD, Subramaniam VN. Non-HFE haemochromatosis. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (35): 4690-4698.
- Bacon BR. Iron and hepatitis C. *Gut* 1997; 41: 127-128.
- Silva I, Perez MR, Oliveira P et al. Iron overload in patients with chronic hepatitis C virus infection: Clinical and histological study. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20 (2): 243-248.
- Guyader D, Thirouard A-S, Erdtmann L et al. Liver iron is a surrogate marker of severe fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007; 5: 237-243.

- Hezode C, Dhumeaux D. Fer et hépatopathies chronique (en dehors de l'hémochromatose génétique et de l'hépatosidrose dys-metabolique). *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24: B82-B87.
- Boucher E, Bourienne A, Adams P, Turlin B, Brissot P, Deugnier Y. Liver iron concentration and distribution in chronic hepatitis C before and after interferon treatment. *Gut* 1997; 41: 115-120.
- Brissot P, Troadec MB, Detivaud L, Lescoat G, Loreal O. Données actuelles sur le métabolisme du fer-impact clinique. *Actualités Néphrologiques* 2004: 199-213.
- Deugnier Y. Classification et diagnostic des surcharges en fer. *Hepato-Gastro* 1999; 3 (6): 173-177.
- Brissot P. Stratégie diagnostique d'une surcharge en fer de l'adulte (hors surcharge en fer d'origine hématologique). *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24: B88-B89.
- Powell LW, Subramaniam VN, Yapp TR. Haemochromatosis in the new millennium. *J Hepatol* 2000; 32 (suppl 1): 48-62.
- McCarthy MG, Crowe J, McCarthy JC, Eustace S, Kenny D. Hereditary hemochromatosis: A common, often unrecognized, genetic disease. *Clev Clin J Med* 2002; 69 (3): 224-237.
- Adams P. Hemochromatosis case definition: out of focus? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3 (4): 178-179.
- Bacon BR, Britton SR. Clinical penetrance of hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008; 17: 291-292.
- Snover DC. Hepatitis C, iron, and haemochromatosis gene mutations. A meaningful relationship or simple cohabitation. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 475-478.
- Corengia C, Galimberti S, Bovo G et al. Iron accumulation in chronic hepatitis C. *Am J Clin Pathol* 2005; 124 (6): 846-853.
- Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Iron overload and cofactors with special reference to alcohol, hepatitis C virus infection and steatosis/insulin resistance. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (35): 4699-4706.
- Walsh K, Alexander G. Alcoholic liver disease. *Postgrad Med J* 2000; 76: 280-286.
- Di Bisceglie A, Axiotis C, Hoofnagle J, Bacon B. Measurement of iron status in patients with chronic hepatitis. *Gastroenterol* 1992; 102: 2008-2013.
- Philippe AM, Ruddell RG, Ramn GA. Role of iron in hepatic fibrosis: One piece in the puzzle. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (35): 4746-4754.

NOUTĂȚI

EXPUNEREA LA CONCENTRAȚII MICI DE MERCUR DETERMINĂ DISFUNCȚIE ENDOTELIALĂ ÎN ARTERELE DE CONDUCERE ȘI DE REZISTENȚĂ

Creșterea riscului pentru bolile cardiovasculare după expunerea la mercur este cunoscută însă mecanismele implicate sunt insuficient explorate. S-a analizat efectul expunerii cronice la concentrații mici de mercur asupra răspunsului endotelio-dependent în aortă și arterele mezen-terice de rezistență (MRA). Studiul s-a realizat pe șobolani Wistar care au fost tratați cu HgCl₂ 0,07 μg/kg/zi, timp de 30 zile. Tratamentul cu mercur nu afectează presiunea sistolică, amplifică vasoconstricția la fenilefrină, reduce vasodilatația la acetilcolină și reduce în aortă, respectiv anulează în MRA, accentuarea răspunsului la fenilefrină produs prin deendotelizare sau administrare de L-NAME (inhibitor NOS). Expunerea cronică la concentrații mici de mercur determină disfuncție endotelială ca rezultat al scăderii biodisponibilității NO. Mercurul reprezintă un factor de risc din mediul înconjurător pentru bolile cardiovasculare (Wiggers GA, Peçanha FM, Briones AM et al. Low mercury concentrations cause oxidative stress and endothelial dysfunction in conductance and resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295 (3): 1033-1043).

Cristina Oprea

BOALA CRONICĂ DE RINICHI ÎN ROMÂNIA: CARE ESTE PREVALENȚA REALĂ ÎN POPULAȚIA GENERALĂ ADULTĂ?

A. Covic¹, A. Schiller², Oana Constantinescu³, V. Bredețean¹, Adelina Mihăescu²,
N. Olariu², Anca Seica¹, V. Cepoi¹, P. Gusbeth-Tatomir¹

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

Spitalul Clinic "Dr. C.I. Parhon"

1 Clinica de Nefrologie

Universitatea de Medicină și Farmacie "V. Babeș" Timișoara

Facultatea de Medicină

Spitalul Județean Timișoara

2 Clinica de Nefrologie

Spitalul de Urgență "Floreasca" București

3 Centrul de Dializă

STAGE 3-5 CHRONIC KIDNEY DISEASE – WHAT IS THE REAL PREVALENCE IN ROMANIA? (Abstract): A high prevalence of reduced GFR has been reported in Western populations. However, little is known about the real prevalence of chronic kidney disease (CKD) in Eastern Europe. Our aims were 1) to identify the true burden of CKD in a large adult population sample; 2) to compare the GFR estimates by the "classic" MDRD4 formula with the GFR derived from the formula proposed recently by Levey. **Methods:** Data from 19.509 consecutive Caucasian adult ambulatory patients, referred to two laboratories affiliated to two regional referral centers in Romania, were recorded. Collected data were on age, gender, and serum creatinine (Scr). For one center, total cholesterol, LDL- and HDL-cholesterol, and Hb values were also available. GFR was determined by the classic four-variable MDRD formula (MDRD₄) $GFR_1 = 186 \times Scr^{-1.154} \times age^{-0.203}$ ($\times 0.742$ if female) and by the new MDRD formula (modMDRD₄): $GFR_2 = 175 \times \text{corrected Scr}^{-1.154} \times age^{-0.203}$ ($\times 0.742$ if female). **Results:** 19394 patients (mean age 47.7 years, 39.1% males, mean Scr 0.9 mg/dL) were analyzed. The prevalence of CKD (defined as $GFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) was 8.8% (according to MDRD₄), and 11.7% (modMDRD₄). Therefore, 506 patients (5%) classified by the "classical" MDRD4 formula with a GFR_1 of 60-89 mL/min/1.73 m² have in fact CKD. Stage III CKD was present in 10.74% of patients (males 9.04%, females 11.82%), stage IV CKD in 0.57% (0.72% - 0.47%), and stage V in 0.39% (0.29 - 0.45%). As expected, in the elderly population, the burden of CKD is much higher: 39.74%, with 9.30% of elderly having GFR severely reduced ($< 45 \text{ mL/min}$). The prevalence of end-stage renal disease was at least double in the elderly compared to non-elderly. There was a linear relationship between anemia occurrence, lipid abnormalities, and GFR reduction. **Conclusion:** The prevalence of chronic kidney disease in this large Eastern European unselected population is high (8.8-11.7%), similar to the NHANES III population. Almost 40% of elderly subjects have reduced GFR, with one in 10 patients having a severe reduction of renal function. **Key words:** ADULTS, CHRONIC KIDNEY DISEASE, PREVALENCE, GLOMERULAR FILTRATION RATE, MDRD FORMULA

Boala cronică de rinichi (BCR) reprezintă o boală de interes major pentru sănătatea publică, având în vedere prevalență ridicată, subdiagnosticarea acesteia în

populația generală, morbiditatea și mortalitatea (în special cardiovasculară) înaltă asociată acestei maladii, precum și costurile extrem de mari asociate cu tehnicile de substituție a funcției renale excretorii la pacienții ajunși în stadiul terminal al bolii (1, 2,3). Prezența disfuncției renale cronice, chiar și ușoare, determină un risc cardiovascular (CV) major, cu o amplitudine mai mare decât factorii clasici de risc precum hipertensiunea arterială, dislipidemia sau fumatul (4,5). Cele mai reputeate ghiduri de bună practică medicală în nefrologie definesc boală cronică de rinichi (BCR, stadiile 3-5) ca o reducere a ratei de filtrare glomerulară (RFG) $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, pentru cel puțin 3 luni, în prezența sau absența altor anomalii reno-urinare (3,6).

Prevalență reală a acestei boli în populația generală reprezintă încă, în mare măsură, o necunoscută; unele estimări indică o prevalență de 3,8% -16,8% pentru Statele Unite (7). Un studiu recent efectuat în Belgia a evidențiat prezența unei RFG $< 60 \text{ mL/min}$ la 22,6% dintre femeile și 15,2% dintre bărbații dintr-o populație neselectată (8). Până în prezent nu există o evaluare epidemiologică care să investigheze prevalența BCR reală în populația din Estul Europei. Esențială pentru identificarea BCR este determinarea funcției excretorii renale (FER). Dincolo de metodele sofisticate, costisitoare (clearance-ul de inulină, metode radioizotopice), în practica medicală s-au impus trei metode de estimare a funcției excretorii renale:

1) determinarea creatininei serice (S-Crea); S-Crea aproximează grosier FER și crește peste limita „normalului” doar după ce s-a pierdut 50-70% din funcția renală

2) măsurarea clearance-ului creatininei serice prin colectarea urinei/24 de ore; această metodă este expusă la erori semnificative, în principal legate de colectarea urinei, fiind în plus incomodă pentru pacienți

3) estimarea ratei de filtrare glomerulară (RFG) prin diferite formule de calcul a clearance-ului creatininic (Cockcroft-Gault, MDRD) (9,10,11,12,13).

Estimarea RFG prin formule de calcul reprezintă cea mai facilă metodă de determinare a RFG în practica medicală. Formulele de calcul permit încadrarea rapidă a pacientului cu BCR într-unul dintre cele 5 stadii, facilitând astfel un management medical adecvat al bolii. Sursa de erori principală este reprezentată de absența calibrării S-Crea la valori care au fost utilizate inițial în elaborarea formulelor; de asemenea, formulele de calcul de tip MDRD au fost elaborate inițial pe loturi de pacienți cu disfuncție renală moderată, având ca urmare aplicabilitate limitată în studiile privind populația generală. Totuși, utilizarea formulei MDRD4 modificată (modMDRD4) s-a dovedit a fi un instrument fiabil la pacienții cu BCR mai RFG $< 90 \text{ mL/min}$ (12).

Prezentul studiu și propune își în primă instanță evalueze, pentru să prima oară România, prevalența BCR în rândul unei populații generale neselectate. De asemenea, investigația de în față propune și să evidențieze diferențele de prevalență a BCR funcție de tipul de formule de calcul utilizate.

MATERIAL ȘI METODĂ

Prezentul studiu a inclus date colectate retrospectiv de la aproape douăzeci de mii de pacienți caucazieni consecutivi adresați de către medicii de familie în perioada ianuarie 2004-decembrie 2005 către două laboratoare mari, acreditate (supuse periodic auditului intern și extern), din centre medicale universitare din România: NE (Iași) (n=2024), V (Timișoara) (n=17370). Aceste laboratoare sunt adresate de către medicii de familie în principal pentru evaluarea stării de sănătate la pacienții înscrși pe liste, în absența unor complicații severe ale eventualelor boli intercurrente.

Criteriile de includere ale subiecților au fost: disponibilitatea unor date demografice și paraclinice minimale: vârsta, sexul, creatinina serică. Criteriile de excludere au fost: vârsta < 18 ani, diagnosticul de trimitere de insuficiență renală acută, adresarea la laborator de către medicul nefrolog, date minimale incomplete. Au fost de asemenea excluse datele neverosimile (de ex. S-Crea < 0,4 mg/dL și > 20 mg/dL, vârsta > 90 ani). Având în vedere aceste criterii au fost excluse din analiză datele a 294 de pacienți. Pentru lotul NE de 2024 de subiecți au fost disponibile și date cu privire la hematocrit, hemoglobină (Hb) și colesterol total. Pentru subiecții cu mai mult de o determinare a S-Crea s-au luat în considerare doar datele corepunzătoare valorii S-Crea celei mai mici.

S-Crea a fost determinată pe analizoare biochimice automate tip Hitachi 912, prin metoda Jaffe (kit-uri comerciale Cobas, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Precizia determinărilor a fost verificată sistematic prin calibrarea creatininei serice, conform indicațiilor producătorului. Pentru verificarea variabilității inter-laboratoare a valorilor creatininei serice, perechi de seruri de la 30 de pacienți consecutivi au fost analizate separate, încrucișat, de către cele două laboratoare; variabilitatea interlaborator a fost de < 5%. Probele au fost preluate în următoarea oră după recoltarea singelui.

Rata de filtrare glomerulară a fost estimată folosindu-se o formulă consacrată:

modMDRD4 – formula abreviată cu patru variabile: $\text{RFG (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times \text{S-Crea standardizată}^{-1,154} \times \text{V}^{-0,203}$ (x 0.742 în cazul femeilor), unde V = vârsta (12,14). A patra variabilă, rasă neagră, nu a fost utilizată, având în vedere raritatea absolută a populației de culoare în România. Ecuația MDRD exprimă relația S-Crea cu RFG per 1,73 m² suprafața corporală, ca urmare nu este necesară cunoașterea greutății pacientului. Formula MDRD4: RFG

(mL/min/1,73 m²) = $175 \times \text{S-Crea}^{-1,154} \times \text{V}^{-0,203}$ (x 0.742 în cazul femeilor) este foarte asemănătoare cu formula modMDRD4, fără însă a utiliza S-Crea standardizată (10,11).

Nu a fost utilizată formula Cockcroft-Gault, datorită indisponibilității în baza de date a greutății corporale a pacienților; trebuie remarcat însă că, atât în practica medicală curentă, cât și în marile studii clinice, formulele derivate din MDRD sunt net preferate formulei Cockcroft-Gault, aceasta din urmă supraestimând rata de filtrare glomerulară (15).

Pentru sublotul NE de 2024 subiecți au fost realizate teste de corelație statistică între diferite variabile biochimice. Prelucrarea statistică datelor a fost făcută cu ajutorul programului SPSS v.13.

REZULTATE

Datele descriptive, demografice și de laborator sunt prezentate în tabelul I. Pentru totalul de 19394 de subiecți s-a determinat prevalență BCR (definită ca RFG < 60 mL/min/1,73 m²), separat pentru sexe, și în ansamblu pentru totalitatea subiecților; estimarea RFG s-a efectuat prin metoda de calcul (formula modMDRD4) expusă în secțiunea anterioară. Prevalență BCR stadiile 3-5 a fost de 11,7%, marea majoritate a subiecților fiind încadrați în stadiul 3 (disfuncție renală ușoară-moderată). Separând populația studiată pe sexe, se constată o prevalență de 10,05% a BCR la bărbați și de 12,74% la femei. La populația adultă non-vârșnică (? 65 de ani), prevalență RFG reduse < 60 mL/min a fost de 7,5%. Dacă se utilizează formula MDRD4 (10), prevalență BCR stadiile 3-5 este de 8% (tab. II).

În cadrul populației vârstnice (> 65 ani), prevalență BCR stadiile 3-5, conform definiției actuale a acesteia, a fost de 32,24%, din nou marea majoritate subiecților fiind încadrați în stadiul 3 al BCR (tab. III). Rata de filtrare glomerulară, indiferent de formula de calcul utilizată, s-a redus linear cu

TABELUL I

Date statistice descriptive - totalul subiecților (n=19394) incluși în evaluarea prevalenței bolii cronice de rinichi

Sex	Nr. subiecți (% din total)	Vârsta medie (ani) +/- DS	S-Crea (mg/dL)	MDRD4 mL/min/1,73 m ²	modMDRD4 mL/min/1,73 m ²
Femei	11807 (60.9)	47.3 +/- 16	0.85 +/- 0.39	83.55 +/- 19.92	78.61 +/- 18.75
Bărbați	7587 (39.1)	48.6 +/- 16	1.04 +/- 0.45	87.61 +/- 20.34	82.43 +/- 19.14
Total	19394	47.8 +/- 16	0.9 +/- 0.4	85.14 +/- 20.19	80.11 +/- 19

TABELUL II

Rata filtrării glomerulare (RFG) pentru cei 19394 subiecți, calculată prin diverse formule

Metodele de calcul	Sex	RFG (mL/min/1,73 m ²); nr. și % pacienți		
		<60	60-90	>90
MDRD4	Femei	1128 (9,55)	6559 (55,55)	4120 (34,89)
	Bărbați	574 (7,57)	3479 (45,85)	3534 (46,58)
	Total	1702 (8,78)	10038 (51,76)	7654 (39,47)
modMDRD4	Femei	1504 (12,47)	7573 (64,14)	2730 (23,12)
	Bărbați	764 (10,07)	4343 (57,24)	2480 (32,69)
	Total	2268 (11,7)	11916 (61,44)	5210 (26,86)

MDRD4: $\text{RFG (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times \text{S-Crea}_{\text{RAPORTATĂ}}^{-1,154} \times \text{V}^{-0,203}$ (x 0.742 dacă este femeie)

modMDRD4: $\text{RFG (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times \text{S-Crea}_{\text{CORECTATĂ}}^{-1,154} \times \text{V}^{-0,203}$ (x 0.742 dacă este femeie)

TABELUL III

Distribuția funcție de sex și vârstă a subiecților cu rată de filtrare glomerulară normală/cvasi-normală (RFG = 60 mL/min) versus pacienți cu boală cronică de rinichi (RFG < 60 mL/min) după formula modMDRD4

Stadiul BCR	N (% din totalul în studiu)	N bărbați (% din totalul bărbaților în studiu)	N femei (% din totalul femeilor în studiu)	N total cu vârstă ≤ 65 (% din totalul ≤ 65 ani)	N total cu vârstă > 65 (% din totalul > 65 ani)
GFR ≥ 60 mL/min (fără BCR certă conform definiției)	17127 (88,31%)	6824 (89,94%)	10303 (87,26%)	14903 (92,5%)	2224 (67,76%)
Stadiul III (30-59 mL/min)	2082 (10,74%)	686 (9,04%)	1396 (11,82%)	1106 (6,86%)	976 (29,74%)
Stadiul IV (15-29 mL/min)	110 (0,57%)	55 (0,72%)	55 (0,47%)	54 (0,34%)	56 (1,71%)
Stadiul V (<15 mL/min)	75 (0,39%)	22 (0,29%)	53 (0,45%)	49 (0,30%)	26 (0,79%)

vârsta, prevalență BCR crescând corespunzător. Modelarea lineară a dependenței RFG funcție de vârstă nu a explicat decât o varianță de 26% în sensul descreșterii RFG funcție de vârstă ($R^2 = -0,259$, $p < 0,001$). Având în vedere dezbaterea privind semnificația patologică discutabilă a RFG (ușor) reduse sub 60 mL/min la pacienții vârstnici fără proteinurie, pacienții vârstnici cu RFG

30-59 mL/min au fost clasificați în două substadii: IIIA (RFG 45-59 mL/min) și IIIB (RFG 30-44 mL/min) (tab. IV). Chiar și restrângând, la vârstnici, limita RFG „patologice” la < 45 mL/min, un număr important dintre vârstnici – 6,57% dintre bărbați și 8,69% dintre femei – au prezentat o disfuncție renală netă (RFG 30-44 mL/min). Prevalență de ansamblu a BCR (stadiile 3-

TABELUL IV

Prevalența subiecților vârstnici (> 65 ani) și cu clearance creatininic sub 60 mL/min după formula modMDRD4

Stadiul BCR	Total vârstnici (% din totalul vârstnicilor)	Vârstnici bărbați (% din totalul bărbaților vârstnici)	Vârstnici femei (din totalul femeilor vârstnice)
Stadiul IIIA (59-45 ml/min)	720 (21,94%)	295 (21,55%)	425 (22,22%)
Stadiul IIIB (44-30 ml/min)	256 (7,8%)	90 (6,57%)	166 (8,68%)
Stadiul IV (29-15 ml/min)	56 (1,71%)	27 (1,97%)	29 (1,52%)
Stadiul V (<15 ml/min)	26 (0,79%)	11 (0,8%)	15 (0,78%)

TABELUL V

Creatinina serică medie - S-Crea, mg/dl ($\pm$ deviația standard), funcție de nivelul ratei de filtrare glomerulară (RFG) și de tipul de populație

Stadiul BCR	Populația totală	Bărbați	Femei	Subiecți ≤65 ani	Subiecți >65 ani	Subiecți >65 ani, bărbați	Subiecți >65 ani, femei
RFG ≥ 60 ml/min	0,85 (0,14)	0,97 (0,12)	0,78 (0,1)	0,85 (0,14)	0,87 (0,14)	0,98 (0,12)	0,79 (0,09)
Stadiul III (30-59 ml/min)	1,22 (0,24)	1,44 (0,22)	1,11 (0,15)	1,21 (0,24)	1,22 (0,23)	1,41 (0,22)	1,1 (0,15)
Stadiul IV (15-29 ml/min)	2,45 (0,53)	2,76 (0,44)	2,14 (0,41)	2,52 (0,58)	2,38 (0,47)	2,65 (0,43)	2,14 (0,41)
Stadiul V (<15 ml/min)	6,24 (2,02)	7,46 (2,68)	5,74 (1,43)	6,27 (2)	6,19 (2)	7,22 (2,27)	5,44 (1,53)

5) la vârstnic se reduce drastic, la 10,3%, în cazul considerării că definitorie, la vârstnic, a unei RFG <45 mL/min. Utilizând acest criteriu, diferență în prevalență BCR la vârstnic versus non-vârstnic se reduce semnificativ.

Conform așteptărilor, în cazul evaluării prevalenței BCR folosind ca unic criteriu creatinina serică (S-Crea ≥1,5 mg/dL), se constată o subestimare marcată a prevalenței BCR (prevalență de 1,3% din totalul subiecților), comparativ cu situația în care s-a folosit o formulă de estimare ale RFG. Această subestimare este mai marcată la vârstnici și la femei. Este de remarcat că în stadiul III al BCR, valorile medii ale creatininei serice sunt „la limita superioară a normalului” (tab. V).

Pentru sublotul de 2024 subiecți s-a realizat testul de corelație lineară Pearson între diferitele variabile biochimice (hemoglobină, colesterol total, HDL și LDL-colesterol). Există o legătură semnificativă între RFG și anemia renală, respectiv dislipidemia, riscul crescând progresiv cu reducerea funcției renale, mai pronunțat la sexul feminin pentru hipercolesterolemie și la cel masculin pentru anemie (tab. VI).

DISCUȚII

Prezentul studiu prezintă, pentru primă dată în România, date privind prevalența bolii cronice de rinichi în populația generală. Prevalența BCR moderată și severă (stadiile 3, 4 și 5, caracterizate prin RFG <60 mL/min/1,73 m²) într-un eșantion

TABELUL VI

Distribuția unor parametri biochimici funcție de rata filtrării glomerulare calculată prin 2 formule derivate din studiul MDRD (subanaliză la 2024 pacienți)
BCR = boală cronică de rinichi

Parametru	Cr.Cl. <60 ml/min/1,73m ² (BCR) Grup 1	Cr.Cl. 60-89 ml/min/1,73m ² Grup2	Cr.Cl. ≥90 ml/min/1,73m ²
Hb medie*(g/dL) MDRD4 modMDRD4	13.3±1.6 (a) 13.4±1.5	13.5±1.5 13.5±1.5	13.3±1.6 13.2±1.5
Colesterol total*(mg/dL) MDRD4 modMDRD4	225.6±55.06 (b) 223.3±51.9 (c)	209.03±48.4 208.1±53.2	203.5±64.3 198.9±46.9
LDL-col.* (mg/dL) MDRD4 modMDRD4	149.1±40.3 (d) 148.1±39.6 (e)	139.7±40.5 138.4±41.6	134.3±43.7 135.1±38.6
HDL-col.* (mg/dL) MDRD4 modMDRD4	51.1±11.1 50.9±10.8	49.7±11.8 49.7±12.02	49.01±11.1 48.2±10.6

(a) p < 0.05 vs grupul 2, (b) p < 0.01 vs grupul 2 and 3,

(c) p < 0.01 vs grupul 2 and 3, (d) p < 0.05 vs grupul 2, (e) p = 0.01 vs grupul 2 and 3

relativ reprezentativ pentru populația generală adultă a României a fost de 8-11,7%, funcție de formula de calcul/corecția pentru populația generală utilizată. Prevalența cea mai verosimilă este cea de 11,7%, obținută prin formula MDRD4 modificată, un instrument fiabil de aproximare a funcției excretorii renale, în special la subiecții cu RFG <60 mL/min și (14) și chiar <90 mL/min (12). Aceste rezultate sunt în concordanță cu date asemănătoare raportate în țările occidentale; analizând doar informațiile primite de la subiecți aparent sănătoși, prevalența BCR stadiile 3 și 4 a fost de 8% în Statele Unite (16) și de 8,3% într-un eșantion al populației canadiene (15). Laboratoarele independente din Statele Unite au raportat chiar valori ale RFG <60 mL/min la 21% dintre subiecții testați, probabil în legătură cu frecvența deosebit de ridicată a diabetului zaharat, hipertensiunii arteriale, dar și cu speranța de viață foarte ridicată (17). În Norvegia, prevalența BCR a fost de 13,3% (18), iar în Belgia, la o populație studiată cu vârstă medie de 53 de ani, chiar de 19,3-21,3% (8).

Din punct de vedere practic, se impune prudență la subiecții cu valori ale clearance-ului creatininic ușor sub 60 mL/min, la care formulele MDRD pot determina o relativă subevaluare a RFG; astfel pacienții pot fi clasificați în mod eronat ca având boală de rinichi stadiul 3. La acești subiecți, criteriul clinic al prezenței factorilor de risc pentru progresia BCR este determinant (19).

Există marcate diferențe în prevalența BCR în stadiul 3 față de stadiul 4, atât în studiul nostru, cât și în literatură; acestea s-ar datora unei marcate mortalități CV atât în stadiul 3 (la o RFG apropiată de 30 mL/min), cât și în stadiul 4 (la o RFG ușor sub 30 mL/min) (20). Într-adevăr, acești subiecți prezintă o probabilitate mult mai ridicată de a deceda (de regulă prin boli CV), decît de a ajunge în stadiul 5, cu necesitate de substituție a funcției renale prin dializă sau transplant renal (21).

Prevalența RFG <60 mL/min la populația vârstnică a fost extrem de ridicată după formula modMDRD4, în acord cu date recente în populații din emisfera vestică (8, 18); formula MDRD, în comparație cu for-

mula Cockcroft-Gault, s-a dovedit mai fiabilă în cuantificarea disfuncției renale la populația vârstnică cu BCR (22). Există în prezent numeroase controverse în legătură cu semnificația patologică a RFG reduse ușor sub <60 mL/min la subiectul vârstnic fără anomalii reno-urinare evidente. O investigație recentă afirmă, la pacientul vârstnic, că disfuncția renală (în absența anomaliilor urinare) are un impact semnificativ asupra mortalității doar la valori <45 mL/min (23). Pentru a depăși acest impediment, am analizat separat pacienții vârstnici cu RFG <45 mL/min, obținând (cu acest criteriu foarte restrictiv) o prevalență a BCR asemănătoare cu cea din populația generală. Reducerea severă a funcției renale este foarte frecventă la populația geriatrică, datorită senilizării rinichilor și a expunerii rinichilor, în timp, la numeroase agresii; într-un studiu britanic recent la pacienți cu vârstă de peste 74 de ani, BCR a fost prezentă la 56,1%, iar 17,7% aveau funcția renală net redusă (<45 mL/min). Cum era de așteptat, valorile creatininei serice au estimat extrem de grosier și infidel disfuncția renală, subdiagnosticând net prevalența BCR. Aceasta se datorează faptului că valoarea S-crea este nu numai rezultatul filtrării glomerulare, ci și a generării, excreției extrarenale și a secreției tubulare de creatinină (24). Ca urmare, indiferent de limita superioară a „normalului” (impusă arbitrar de către orice laborator) pentru creatinina serică, este necesară estimarea RFG pentru diagnosticul corect al prezenței disfuncției renale și stadializarea adecvată a BCR (19).

Evaluându-se prezența anemiei la pacientul renal cronic, s-a determinat un risc progresiv de anemie odată cu reducerea funcției renale. Aceste date sunt în concordanță cu datele din literatură (25), subliniind necesitatea unui diagnostic precoce și a unui tratament adecvat al anemiei renale, factor de risc cardiovascular major la

această populație (26). Această constatare este atribuită evident reducerii progresive a capacității de secreție a eritropoietinei, precum și apariției altor factori care contribuie la disfuncția renală. Anemia la pacientul cu disfuncție renală este mai accentuată la subiecții de sex masculin, sugerând acumularea unei serii de factori contributivi la anemia renală la această categorie de populație. La evaluarea hipercolesterolemiei cu grad mare de risc (colesterol total ≥ 240 mg/dL, LDL-colesterol ≥ 160 mg/dL) s-a constatat, indiferent de formula de estimare a RFG, o creștere a prevalenței și severității hipercolesterolemiei severe odată cu accentuarea disfuncției renale, această anomalie fiind mai accentuată la subiecții de sex feminin. Dealtfel, hipercolesterolemia reprezintă un factor de risc cardiovascular major la pacienții cu disfuncție renală, dar și un factor semnificativ de progresie a disfuncției renale (27).

Limitările acestui studiu se referă la caracterul retrospectiv al acestuia și disponibilitatea unei singure măsurători a creatininei serice la majoritatea pacienților, precum și la imposibilitatea de a determina exact reducerile acute ale funcției renale determinate de medicația asociată sau de către alți factori (antiinflamatorii nesteroidiene, diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie, deshidratare etc.). Totuși, prin faptul că aceste determinări ale funcției renale au fost efectuate în laboratoare generaliste, de regulă pentru aprecierea stării de sănătate la subiecți stabili clinic, efectul deteriorărilor acute ale funcției renale poate fi considerat redus. Trebuie remarcat însă faptul că pacienții adresați de către nefrolog și cei cu diagnosticul de trimitere de insuficiență renală acută au fost excluși din studiu. De asemenea, trebuie precizat că într-o investigație similară recentă în Marea Britanie, 71% dintre subiecții cu RFG <60 mL/min au menținut acest nivel la mai mult de 3 luni de la prima determinare (28).

Extrapolând această constatare la datele noastre, presupunând că 71% dintre pacienți au BCR stadiile 3-5 (iar 29% acutizări temporare ale disfuncției renale), prevalența BCR ar rămâne ridicată: 8%. În fine, un studiu norvegian foarte recent (29) sugerează că doar 4,8% dintre pacienții clasificați inițial cu BCR stadiul 3 ar prezenta o ameliorare a funcției renale în următorii 5 ani, ceea ce reduce considerabil efectul clasificării eronate în stadiul 3, inclusiv în studiul nostru. Mai mult, în același studiu longitudinal, niciun pacient clasificat în stadiul 4 al BCR nu a experimentat o ameliorare semnificativă a funcției renale (29).

Neavând la dispoziție determinări urinare la marea majoritate a pacienților, investigația noastră a surprins doar pacienții cu RFG net diminuată (stadiile 3-5 ale BCR). Ca urmare, dacă am identifica și pacienții cu funcție renală normală sau cvasi-normală (RFG >60 mL/min), dar care prezintă anomalii reno-urinare persistente conform clasificării BCR (3,30), prevalența reală a BCR (în toate stadiile) ar fi încă și mai ridicată. În ultimul rând, prin indisponibilitatea datelor privind greutatea și înălțimea pacienților, nu s-a realizat corecția RFG funcție de datele antropometrice. Atât suprafața corporală mare (care subestimează RFG), cât și masa corporeală redusă (care subestimează RFG) pot influența RFG „reală”. Totuși, formulele derivate din studiul MDRD utilizate și în investigația noastră au depășit, în mare măsură, acest impediment.

Finalmente, datele noastre au importanțe consecințe practice pentru starea de sănătate a populației din România. Sensibilizarea opiniei publice, a medicilor specialiști, a medicilor de laborator, dar mai ales a medicilor de familie asupra necesității estimării RFG prin formule (de preferință MDRD) ar duce la identificarea precoce a cazurilor de disfuncție renală semnificativă, la diagnosticarea corectă a BCR, a adresării precoce către nefrolog și, în fine, la trata-

mentul adecvat. S-ar obține astfel o reducere semnificativă a morbidității și mortalității cardiovasculare și o încetinire a progresiei BCR spre stadiul terminal. Date recente susțin această supoziție: raportarea RFG a ameliorat factorii de risc CV și au încetinit rata de progresie spre stadiul terminal al bolii renale (BCR stadiul 5) (31). Din păcate, chiar în țări cu un sistem de sănătate performant, în prezent doar 3-18% dintre subiecții cu BCR sunt conștienți de diagnosticul respectiv (7,32). De asemenea, medicul practician trebuie să țină cont de faptul că cel puțin 10% dintre pacienții ambulatori adulți și o treime dintre vârstnici prezintă funcție renală net redusă, ca urmare, pe lângă riscul renal și CV accentuat, la acești pacienți este necesară adaptarea dozei multor medicamente. Este de așteptat ca prevalența disfuncției renale să fie și mai mare la pacienții internați.

CONCLUZII

Prevalența bolii cronice de rinichi definită printr-o rată de filtrare glomerulară <60 mL/min/1,73 m² într-o populație neselectată din România este de 11,7%, utilizând cea mai fiabilă (la populația cu disfuncție renală) dintre formulele folosite pentru estimarea RFG. Această prevalență este apropiată de cea constatată în Europa vestică și pe continentul nord-american, sugerând că boala cronică de rinichi reprezintă o importantă problemă de sănătate publică, neidentificată adecvat până în prezent în România. Datele derivate din programul național de sănătate lansat recent ar putea da o estimare și mai exactă. Boala cronică de rinichi este eminamente o boală a vârstnicului, procentul subiecților cu RFG net redusă crescând cu vârsta, chiar și în condițiile unei creatinine serice „normale”. Identificarea precoce și adecvată a pacienților cu BCR în România ar putea contribui decisiv la reducerea morbidității și mortalității generale și cardiovasculare a acestora,

precum și la implementarea metodelor de parțial prin Grantul PNCDI-2/PCE/ID-1156. încetinire a progresiei BCR.

NOTĂ

MULȚUMIRI

Acest articol a fost susținut financiar O parte dintre aceste date au fost prezentate la Congresul European de Nefrologie (ERA-EDTA, Glasgow 2006)

BIBLIOGRAFIE

- Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. The epidemics of cardiovascular disease in elderly patients with chronic kidney disease - Two facets of the same problem. *Int Urol Nephrol* 2006; 38: 371-379.
- Lameire N, Jager K, Van Biesen W et al. Chronic kidney disease: an European perspective. *Kidney Int Suppl* 2005; 99: S30-S38.
- Levey AS, Atkins R, Coresh J et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007; 72: 247-259.
- Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. The challenge of cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Nephrol* 2003; 16: 476-486.
- De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P et al. TArget Blood Pressure LEvels in Chronic Kidney Disease (TABLE in CKD) Study Group. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney Int* 2006; 69: 538-545.
- Levey AS, Coresh J, Balk E et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-147.
- Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 180-188.
- Van Biesen W, Vanholder R, Veys N et al. The importance of standardization of creatinine in the implementation of guidelines and recommendations for CKD: implications for CKD management programmes. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 77-83.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470.
- Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ and MDRD Study Group. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 155A.
- Levey AS, Coresh J, Greene T et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145: 247-254.
- Levey AS, Coresh J, Greene T et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007; 53: 766-772.
- Stevens LA, Coresh J, Feldman HI et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2749-2757.
- Clark WF, Macnab JJ, Chen SJ, Suri R, Moist L, Garg AX. Evaluation of GFR Estimating Equations in the General Community: Implications for Screening. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 787-795.
- Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038-2047.

- McDonough DP. New Jersey's Experience: Mandatory Estimated Glomerular Filtration Rate Reporting. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 0: CJN.01570407v1.
- Hallan SI, Dahl K, Oien CM et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 2006; 333: 1047.
- Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-2483.
- Abutaleb N. Why we should sub-divide CKD stage 3 into early (3a) and late (3b) components. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2728-2729.
- Foley RN, Murray AM, Li S et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 489-495.
- Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 233-241.
- O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE et al. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 846-853.
- Poggio ED, Hall PM. Estimation of glomerular filtration rate by creatinine-based formulas: Any room for improvement (editorial). *NephSAP* 2006; 5: 131-140.
- Dowling TC. Prevalence, etiology, and consequences of anemia and clinical and economic benefits of anemia correction in patients with chronic kidney disease: an overview. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: S3-7.
- McCullough PA, Jurkovic CT, Pergola PE et al. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med* 2007; 167: 1122-1129.
- Afzali B, Haydar AA, Vinen K et al. From Finland to fatland: beneficial effects of statins for patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2161-2168.
- Quinn MP, Rainey A, Cairns KJ et al. The practical implications of using standardized estimation equations in calculating the prevalence of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 542-548.
- Eriksen BO, Ingebrechtsen OC. In chronic kidney disease staging the use of the chronicity criterion affects prognosis and the rate of progression. *Kidney Int* 2007; 72: 1242-1248.
- National Kidney Foundation, K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-S266.
- Richards N, Harris K, Whitfield M et al. Primary care-based disease management of Chronic Kidney Disease (CKD), based on estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) reporting, improves patient outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 23: 549-555.
- Cirillo M, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A, Lombardi C, De Santo NG. Low glomerular filtration in the population: prevalence, associated disorders, and awareness. *Kidney Int* 2006; 70: 800-806.

INFECȚIA URINARĂ LA COPIL ASPECTE ALE DIAGNOSTICULUI BACTERIOLOGIC

Magdalena Stârcea¹, Mihaela Munteanu², Gabriela Coman³,
Cristiana Dragomir¹, O. Brumariu²

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină

1 Clinica Recuperare Pediatrică – Puericultură

2 Clinica a IV-a Pediatrie

Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii "Sf. Maria" Iași

3 Laboratorul de Microbiologie

URINARY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN – ASPECTS OF MICROBIOLOGICAL DIAGNOSTIC (Abstract): Urinary tract infection (UTI) is one of the most common bacterial infections of childhood, with the incidence range between 1-1,5% in boys and 3-8% in girls.

Aim: To estimate the value of urine analysis (bacteriology and biochemistry) for diagnostic of UTI in children. **Material and method:** The method was to observe 700 urinary specimens collected from patients hospitalized in 4th Clinic of Pediatric Nephrology between October 2004 and February 2005, the urinalysis (UA) being performed in the Microbiology laboratory of "St. Maria" Emergency Children Hospital Iași. The sample collection was made from the midstream urine flow, direct microscopy and standard culture were performed immediately after collection. We applied a diagnostic strategy study in order to evaluate sensitivity and specificity of UA for prediction of UTI. The data was assessed according to the Receiver Operator Characteristic Curve. **Results and discussion:** We analysed the relation between leukocyturia and positive urine culture and we find a sensitivity equal to 56%, with CI 95% = 0.56 ± 0.07, and a specificity equal to 10%, with CI 95% = 0.10 ± 0.02. The likelihood of UTI with negative UA result has been calculated as a negative likelihood ratio = 4.4. If we supplement a number of culture (2-3) we have obtain a sensitivity 97% ± 0.02%, and the predictive negative value 97% (that mean the possibility to lose UTI in just 3% cases), and a specificity 35%, with a predictive positive value 61% (that mean a decrease of possibility to over-measure UTI).

Conclusions: The sensitivity of UA increase if we correlate more than leukocyturia and the significantly positive urine culture. We must to supplement a number of urine culture for increase the chance to obtain a positive diagnostic of UTI, and to exclude a possibility to over-measure UTI. Through increase a sensibility of method for diagnostic, decrease the possibility to loose and no treaty UTI with serious consequence. **Key words:** URINARY TRACT INFECTION, URINE CULTURE, CHILDREN, SENSITIVITY, SPECIFICITY, LIKELIHOOD RATIO

Infecția de tract urinar (ITU), este una din cauzele cele mai frecvente de morbiditate la copil (1,2), cu tablou clinic de multe ori insidios, mai ales la vârste mici (febră neexplicată la sugar) și o incidență variind între 1- 1,5% la băieți și 3-8% la

fete. Studii recente (1,5) au aratat că cel puțin 2% din băieți și 8% din fete au traversat un episod ITU până la vârsta de 7 ani. Recunoașterea promptă și rapidă și instituirea cât mai precoce a unui tratament adecvat sunt priorități ale clinicianului pe-

diatru, în scopul prevenirii complicațiilor: urosepsis la sugar, (în special la cel cu greutate mică la naștere), IRA (5), generarea cicatricilor renale, uneori după primul puseu de ITU și evoluția spre boală renală cronică.

OBIECTIV

Cunoscându-se erorile de diagnostic bacteriologic prin exces, sau interpretarea eronată a unor uroculturi, lucrarea își propune aprecierea valorii diagnostice a examenelor de urină (bacteriologice și biochimice) în diagnosticul ITU la copil.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am utilizat un lot de 700 probe de urină recoltate pacienților internați în clinica a IV-a Nefrologie pediatrică și lucrute de Laboratorul de microbiologie al Spitalului "Sf. Maria" Iași, în perioada octombrie 2004 – februarie 2005. Recoltarea probelor s-a făcut prin metode de colectare periferice (jet urinar), ulterior s-au practicat examene microscopice directe, numărătoare de leucocite, însămânțare pe medii de cultură uzuale, apoi înnumărarea coloniilor obținute. Am definit urocultura pozitivă prin bacteriuria semnificativă, > 100 000 UFC/mm^l, corelată cu o leucociturie > 10/ câmp și bacterioscopie directă pozitivă. Metoda a constatat în aplicarea unor strategii diagnostice (14) în scopul evaluării valorii diagnostice a analizelor de urină. Inițial am comparat sensibilitatea (Se) și specificitatea (Sp) uroculturii ca metodă izolată de diagnostic a ITU. Ulterior am evaluat valoarea predictivă (VP) a bacteriuriei în stabilirea diagnosticului de ITU și modificarea acestei valori în condițiile suplimentării numărului de uroculturi sau asocierii leucocituriei și a altor date clinico- biologice (febra, sindromul inflamator, probe funcționale renale alterate). Sensibilitatea și specificitatea depind de calitățile testului efectuat (metoda de lucru, calitatea mediilor, condițiile

de lucru, abilitățile microbiologului), dar pentru o interpretare globală și cât mai reală aceste date trebuie corelate cu valorile predictive care depind și de alți parametri clinici și de laborator. Valorile predictive nu dau informații asupra uroculturii, ci asupra situației care impune efectuarea testului (probabilitatea ca subiectul cu urocultură pozitivă să aibă ITU, sau probabilitatea ca subiectul cu urocultură negativă să fie indemn clinic). Relația dintre specificitate și sensibilitate a fost exprimată de curba ROC (Receiver Operator Characteristic Curve).

Sensibilitatea (Se) reprezintă posibilitatea de a avea o urocultură pozitivă când există ITU.

Valoarea predictivă pozitivă (VPP) reprezintă probabilitatea de a avea ITU când urocultura este pozitivă.

Specificitatea (Sp) reprezintă posibilitatea de a obține o urocultură negativă când nu există ITU.

Valoarea predictivă negativă (VPN) reprezintă probabilitatea de a nu avea ITU când urocultura este negativă.

AP = valoare adevărat pozitivă – urocultura pozitivă + leucociturie

AN = valoare adevărat negativă – urocultura negativă, absența leucocituriei

FP = valoare fals pozitivă – urocultură pozitivă în afara altor semne (leucociturie, examen bacterioscopic pozitiv, clinică orientativă), posibil prin contaminare probelor sau recoltare defectuoasă.

FN = valoare fals negativă – urocultură negativă când există leucociturie (în RVU, litiază renală neinfectată, glomerulopatii cronice).

Formulele de calcul sunt:

Se = AP/(AP+FN),

Sp = FP/(FP+AN),

VPP = AP/(AP+FP),

VPN = AN/(AN+FN)

În continuare am efectuat un eșantionaj al probelor recoltate în funcție de sensibi-

litate (număr de uroculturi pozitive, valoare a pacienților cu ITU) și specificitate (număr de probe negative, exprimând non bolnavii). Intervalul de încredere (confidence interval = CI) s-a calculat pentru valori crescute ale specificității și sensibilității (95%). CI exprimă variația specificității și sensibilității uroculturii în diagnosticul ITU în funcție de prezența altor variabile (context clinic sugestiv, probe inflamatorii sau renale alterate, leucociturie și / sau bacterioscopie directă pozitivă).

Deci formulele de calcul pentru intervalul de încredere sunt:

CI Se 95% = $Se \pm 1,96\sqrt{Se(1-Se)/total}$ bolnavi

CI Sp 95% = $Sp \pm 1,96\sqrt{Sp(1-Sp)/non-bolnavi}$

Pentru a ameliora specificitatea și sensibilitatea testelor de urină în susținerea diagnosticului de ITU am calculat și raportul de similaritate (likelihood ratio = LR), acesta fiind specific examenului diagnostic, fără variații de la un context clinic la altul.

LR+ = coeficientul de multiplicare a unei șanse pretest de a diagnostica ITU când uroanalizele sunt pozitive, exprimat prin raportul $Se / (1 - Sp)$

LR- = coeficientul de multiplicare a unei șanse pretest de a nu diagnostica ITU

când uroanalizele sunt negative, exprimat prin raportul $(1-Se) / Sp$.

REZULTATE

I. La prima estimare a valorii diagnostice a uroculturii am studiat cazurile doar în funcție de corelația bacteriuriei semnificative cu leucocituria (tab. I), lotul fiind alcătuit din 541 uroculturi negative și 159 uroculturi pozitive.

Am obținut:

Se = 56%, LR+ = 0,62, CI Se 95% = $0,56 \pm 0,07$

Sp = 10%, LR- = 4,4, CI Sp 95% = $0,10 \pm 0,02$

VPP = 64%, VPN = 85%

II. A doua estimare a luat în calcul parametri clinici sau de laborator care ameliorează valoarea uroculturii ca test diagnostic (tab. II), în sensul creșterii sensibilității și specificității, valorile predictive corelate cu acești indici depinzând de contextul clinic (probabilitate pretest pozitivă), dar și de caracteristicile intrinseci ale examenului microbiologic. S-au obținut 312 uroculturi pozitive și 388 negative.

Am obținut:

Se = 91%, LR+ = 1,24, CI Se 95% = $0,91 \pm 0,04$

Sp = 27%, LR- = 0,33, CI Sp 95%

TABELUL I

Corelația bacteriurie-leucociturie

	Bacteriurie semnificativă	Bacteriurie nesemnificativă	Total
Leucociturie +	103 (AP)	81 (FN)	184
Leucociturie -	56 (FP)	460 (AN)	516
Total	159	541	700

TABELUL II

Corelația bacteriurie-leucociturie-simptomatologie clinică

	Bacteriurie semnificativă	Bacteriurie nesemnificativă	Total
Leucociturie semnificativă, bacterioscopie +, clinic sugestiv, alte date de laborator sugestive	168 (AP)	16 (FN)	184
Absența leucocituriei sau altor date clinice sau biologice sugestive	144 (FP)	372 (AN)	516
Total	312	388	700

TABELUL III

Corelația bacteriurie-uroculturi suplimentare-leucociturie

	Urocultură +	Urocultură -	Total
- 2-3 uroculturi pozitive, - leucociturie semnificativă, - bacterioscopie directă +, - context clinic sugestiv, - alte date de laborator sugestive	253 (AP)	7 (FN)	260
- cel puțin 2 din 3 uroculturi negative - absența leucocituriei sau altor date clinice sau biologice sugestive	156 (FP)	284 (AN)	440
Total	409	291	700

= $0,27 \pm 0,03$

VPP = 53%, VPN = 95%

III. Evaluarea finală, globală, a urmărit calcularea valorii predictive a bacteriuriei în diagnosticul de ITU în contextul suplimentării numărului de uroculturi (2,3), asocierii leucocituriei (tab. III). Reevaluarea lotului s-a realizat în funcție de numărul de uroculturi recoltate de la un subiect, obținându-se 409 uroculturi pozitive și 291 negative.

Am obținut:

Se = 97%, LR+ = 1,49, CI Se 95% = $0,97 \pm 0,02$

Sp = 35%, LR- = 0,08, CI Sp 95% = $0,35 \pm 0,09$

VPP = 61%, VPN = 97%

DISCUȚII

Compararea sensibilității și specificității uroculturii ca metodă izolată de diagnostic a ITU la copil s-a efectuat pe 700 probe recoltate, 541 negative și 159 pozitive. S-a obținut o sensibilitate a metodei de 56%, cu o variabilitate exprimată prin intervalul de încredere de $\pm 0,07$ (CI 0,49-0,63) și o VPN de 85%. Specificitatea metodei a fost de 10%, cu o variabilitate de $\pm 0,02$ (CI 0,08-0,12) și o VPP de 64%. Adăugarea altor parametri clinici și de laborator ameliorează semnificativ sensibilitatea și specificitatea uroculturii ca test diagnostic, interpretată în contextul clinic sugestiv (șansă pretest pozitivă, cu raport de similaritate

semnificativ crescut, LR+ 1,24 față de 0,62), crescând numărul de uroculturi pozitive la 312, față de 388 negative. Numărul suplimentar de uroculturi pozitive provine din uroculturile interpretate fals negativ, datorită lipsei de criterii suficiente de diagnostic. Prezența leucocituriei în contextul unui sindrom clinic-biologic sugestiv pentru ITU (febră, sindrom inflamator), asociate unei bacteriurii semnificative diagnostichează o ITU în 91% cazuri (cu o variabilitate de $\pm 0,04$), șansa de diagnostic fals pozitiv scăzând la 5% (în condițiile unei VPN de 95%). Specificitatea combinației leucociturie-bacteriurie crește în acest caz la 27%, cu o variabilitate de $\pm 0,03$.

În condițiile suplimentării numărului de uroculturi la același subiect șansa de a obține un diagnostic pozitiv de ITU (sensibilitatea metodei) crește la 97% $\pm 0,02$, VPN fiind de asemenea de 97%, ceea ce exprimă o posibilitate de a subdiagnostica ITU de 3%.

Specificitatea metodei se îmbunătățește semnificativ (35% $\pm 0,09$), iar VPP este de 61%, ceea ce semnifică că posibilitatea de a înregistra cazuri fals pozitive scade.

Datele rezultate au fost interpretate prin studierea curbei ROC (Receiver Operator Characteristic Curve), care exprimă relația dintre specificitatea și sensibilitatea uroculturii ca test diagnostic în ITU la copil, observându-se o corelație semnificativă statistic (fig. 1).

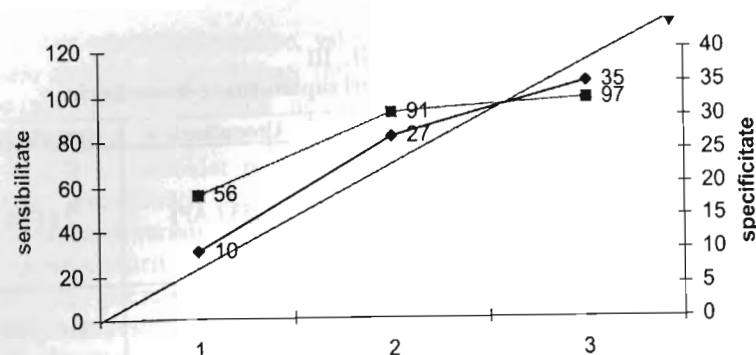


Fig. 1. Semnificația curbei ROC în aprecierea rolului uroculturii în diagnosticul ITU

Datele obținute sunt similare cu cele din literatura de specialitate recentă care estimează că sensibilitatea uroanalizelor standard în diagnosticul ITU la copil este de 82% (cu CI 95% variind între 79% și 84%) (3).

Bachur et al., în *Realibility of the Urinalysis for Predicting Urinary Tract Infection in Young Febrile Children*, estimează că sensibilitatea uroculturii nu variază cu vârsta la copilul mai mic de 2 ani cu ITU febrilă, doar prevalența bolii fiind influențată de vârstă, sex, rasă (3). Autorii folosesc, de asemenea, intervalul de încredere și calculează raportul de similaritate negativ pentru a estima prevalența ITU și riscul de a pierde cazuri de infecție urinară dacă rezultatele fals negative ale uroanalizelor nu sunt interpretate în context clinic și bacteriologic. Autorii au găsit o sensibilitate de 82% (CI 0,79-0,84) și o specificitate de 92% (CI 0,91-0,92) în cazul combinării mai multor uroanalize (sumar de urină, distik, urocultura). Raportul de similaritate descris de autori pentru VPP și VPN a uroanalizelor a fost de 10,6 (CI 10,0-11,2), respectiv 0,19 (CI 0,18-0,20) (3).

Într-un alt studiu, Shaw et al. raportează o sensibilitate de 83% a uroanalizelor (dipstick și microscopie) în diagnosticul ITU la băieții febrili mai mici de 6 luni și fetițele mai mici de 2 ani (15). Crain și Gershel (3) au găsit o sensibilitate a uroanalizelor (piurie și bacteriurie) doar de 48%. Hoberman

et al. au propus asocierea piuriei (determinată hemocytometric și exprimată ca > 10 GA/ mm³) cu bacteriuria, sensibilitatea metodei în diagnosticul ITU fiind de 96% (3). Din acest motiv tehnica a fost adoptată în cele mai multe laboratoare.

Gorelik și Shaw într-un alt studiu remarcă că sensibilitatea uroculturii ca test diagnostic al ITU crește de la 65% (CI 0,48-0,83) la 95% și specificitatea crește de la 31% (CI 0,28-0,34) la 80% dacă se adaugă la diagnostic cel puțin 2 factori de risc cuprinși într-un scor clinic stabilit de autori (vârsta sub 2 ani, sex, rasă, simptome urinare, simptome digestive și, mai ales, prezența febrei mai mare de 39°C, mai mult de 2 zile, neexplicată prin alte afecțiuni) (16). Adăugarea parametrilor clinici ameliorează semnificativ sensibilitatea și specificitatea uroculturii ca test diagnostic și în studiul nostru.

CONCLUZII

1. În diagnosticul ITU la copil un rol important îl are corelația bacteriuriei cu leucocituria, iar interpretarea acestei corelații în context clinic și biologic sugestiv crește șansa unui diagnostic corect și prompt.

2. Suplimentarea numărului de uroculturi crește șansa unui diagnostic pozitiv de ITU (creșterea sensibilității și specificității metodei), prin excluderea cazurilor fals pozitive (contaminare de medii, defect de recoltare).

3. Sensibilitatea uroculturii este cu atât mai mare cu cât valoarea predictivă negativă este mai mare, ceea ce ne confirmă că un pacient cu urocultură negativă nu are boala (cazurile fals negative scad), deci posibilitatea de a subdiagnostica ITU și, în consecință, de a nu o trata, scade.

4. Specificitatea uroculturii este cu atât mai mare cu cât valoarea predictivă pozitivă se ameliorează, ceea ce ne confirmă prezența ITU la subiecții cu urocultură

pozitivă, deci posibilitatea de a trata în exces (cazuri fals pozitive) scade.

5. Se impune din studiu necesitatea efectuării unui examen microbiologic corect și complet (recoltare corectă, prezervarea și cultivarea corectă a probelor, cuantificarea leucocituriei la fiecare probă recoltată).

6. Efectuarea unui număr suplimentar de uroculturi este necesară la cazurile sugestive clinic de ITU pentru a crește sensibilitatea metodei și a elimina astfel posibilitatea subdiagnosticării ITU.

BIBLIOGRAFIE

1. *** Subcommittee on Urinary Tract Infection, Committee on Quality Improvement, American Academy of Pediatrics. The diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children (AC9830). *Pediatrics* 1999; 4: 843-852.
2. Brumariu O, Munteanu M, Gavrilovici C. Infecția tractului urinar. In: Ciofu E, Ciofu C editors. *Pediatrica - tratat*. ed. I. București: Ed. Medicală, 711-718.
3. Bachur R, Harper M. Realibility of the urinalysis for predicting urinary tract infection in young febrile children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155 (2): 1250-1254.
4. Arving B, Tripathi P et al. Bacteriuria and urinary tract infection in malnourished children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 366-370.
5. Cascio S, Chertin B et al. Acute renal damage in infants after first urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 503-505.
6. Ahmed S, Swedlund SK. Evaluation and treatment of urinary tract infections in children. *Am Fam Physic* 1998; 97: 1583-1590.
7. Goldraich NP, Manfroi A. Febrile urinary tract infection: Escherichia coli susceptibility to oral antimicrobials. *Pediatric Nephrol* 2002; 17: 173-176.
8. Nuutinen M, Uhari M, Murphy MF, Hey K. Clinical guidelines and hospital discharges of children with urinary tract infections. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 45-49.
9. Stark H. Urinary tract infections in girls: the cost-effectiveness of currently recommended investigative routines. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 174-177.
10. Hansson S, Brandstrom P, Jodal U, Larson P. Low bacterial counts in infants with urinary tract infection. *J Pediatr* 1992; 132 (1): 180-182.
11. Shortliffe LMD. Urinary tract infection in infants and children. In: Walsh editor: *Campbell's Urology*. 8th ed. Elsevier Science, 2002.
12. Rubin RH, Cotran RS, Tolkof-Rubin NE. Urinary tract infection. In: Brenner BM & Rectors editors. *The Kidney*. 5th ed. vol II.
13. Kim Y, Michael AF, Tarshish P. Infection and nephritis. In: Edelmann CM jr. *Pediatric Kidney Disease*. 2nd ed. vol II. *Diseases of the Kidney and Urinary Tract*, 1569-1584.
14. Enochard R., Laudrion G. Studii de strategii diagnostice. In: *Cercetarea clinică - de la idee la publicare*, sub redacția G. Laudrion Francois Delahaye, RECIF. Iași: Ed. DAN, 101-116.
15. Shaw KN, McGowan KL, Gorelick MH, Schwartz JS. Screening for urinary tract infection in infants in the emergency department: which test is the best? *Pediatrics* 1998; 101: 152-161.
16. Gorelik MH, Shaw K. Clinical decision rule to identify febrile young girls risk for UTI. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 154: 386-390.

STUDIU CLINIC ȘI DE LABORATOR, RETROPROSPECTIV, ASUPRA CAZURILOR DE TOXOCAROZĂ LA COPIII SPITALIZAȚI ÎN PERIOADA 2005-2008

Roxana-Gabriela Bahnea¹, A. Ivan², E. Cârdei³, Mihaela Cătălina Luca⁴,
Ortansa Stoica⁵, Mariana Luca¹

Facultatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1. Disciplina de Parazitologie
2. Disciplina de Asistență Primară a Stării de Sănătate și Epidemiologie
3. Clinica de Pediatrie a III-a
4. Clinica de Boli Infecțioase
5. Disciplina de Genetică

STUDY ON THE CASES OF TOXOCARIASIS HOSPITALISED IN THE PAEDIATRIC DISEASES CLINIC OF IAȘI, BETWEEN 2005-2008 (Abstract): The authors present the results of retrospective clinical and laboratory diagnosis on toxocariasis cases hospitalized in the Paediatric Diseases Clinic of Iași, between January 2005- June 2008. **Material and method:** The study included a number of 228 children. **Results:** The most frequent clinical manifestation was pulmonary symptoms 80.70%: dyspnea, wheezing, asthma, cough, interstitial pneumonitis. The most frequent digestive symptoms were abdominal pain 41.22%, hepatosplenomegaly 29.38%; cutaneous manifestations were pruritus and urticaria. The laboratory diagnosis: hypereosinophilia was present at 94.73% childrens associated with hyperleucocytosis and hyper-gammaglobulinemia. All the patients were serologic confirmed with toxocariasis. The children responded well to treatment with albendazole. **Key words:** PARASITOSIS, TOXOCARA, HUMAN TOXOCARIASIS, CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSIS

Toxocaroza este o parazitoză tisulară provocată de pătrunderea în organism a larvelor din specia *Toxocara*. Agentul etiologic este, în general, *Toxocara canis* iar sursa de infecție în cele mai multe cazuri este câinele. Multe cazuri de eozinofilie de etiologie neprecizată par să aparțină toxocarozelor. Prezența unui teren atopic pare să fie un factor agravant (1,2).

Exprimarea clinică depinde de numărul de ouă ingerate, de numărul și frecvența infecțiilor, de distribuția larvei în țesuturi, de reactivitatea gazdei. Cel mai frecvent se întâlnesc: manifestări pulmonare - tuse, astm; manifestări cutanate - urticarie; mani-

festări hepatice - dureri în hipocondrul drept, drenarea defectuoasă a bilei și în consecință tulburări digestive; manifestări oculare - scăderea acuității vizuale, strabism și congestie oculară; manifestări nervoase. Pacientul tipic cu larva migrans viscerală este un copil cu vârsta cuprinsă între 2-7 ani, cu un istoric de geofagie și contact cu animale de companie. Semnele acute de toxocaroza asociate cu migrarea hepatică și pulmonară, în cele mai multe cazuri includ dureri abdominale, lipsa poftei de mâncare, oboseală, febră, tuse, wheezing, astm, hepatomegalie (3,4,5).

În unele cazuri se înregistrează doar tusea

și respirația astmatică. Copiii bolnavi nu cresc sau pierd din greutate, sunt hipergici, au dureri musculare și, periodic febră. Cel mai important și cel mai constant simptom este eozinofilia cronică. Eozinofilia poate fi singurul simptom al infecției și poate fi decelată până la cinci ani, fără vreo reinfectare. O altă modificare a stării generale este datorată spleno- și hepatomegaliei. Adesea sunt semnalate pruritul și urticaria (6,7).

Diagnosticul imunologic este cel mai util diagnostic în toxocaroza. Deși au fost descrise și utilizate mai multe metode de diagnostic, cele mai eficiente sunt: ELISA Ig G, ELISA Ig E specific, Western Blot (8,9,10).

MATERIAL ȘI METODE

Scopul studiului a fost prezentarea cazurilor de toxocaroza la copil, care au fost spitalizate în Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Maria" Iași în perioada ianuarie 2005- iunie 2008. Lucrarea are drept scop evidențierea aspectelor clinice și de laborator.

Am efectuat un studiu pe 228 pacienți de vârstă pediatrică. Studiul a fost retrospectiv, am analizat foile de observație ale pacienților din punct de vedere epidemio-

logic, clinico-biologic și al evoluției sub tratament.

Metodele de culegere, prelucrare și interpretare a informațiilor au fost epidemiologice, statistice, matematice și cu utilizarea calculatoarelor și a instrumentelor software adecvate.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din totalul de cazuri internate, din punct de vedere clinic, manifestările respiratorii au ocupat un prim loc, fiind prezente într-o proporție de 80,70%: cu tuse la 75%, febră la 55,70%, wheezing la 47,36%, dispnee la 42,98%, cu exacerbarea crizelor de astm bronșic la 28,07%, pneumonii interstițiale la 34,64%. La radiografia toracică, aspectul în majoritatea cazurilor a fost sub formă de infiltrat pulmonar interstițial labil.

Într-un procent de 35,52% au fost copii care au prezentat tulburări digestive iar cel mai frecvent simptom invocat a fost în special durerea abdominală, la 94 copii, reprezentând 41,22%, însoțite de meteorism la 27,07%, grețuri și vărsături la 22,36%, respectiv 18,85%, hepatosplenomegalie la 29,38%, diaree și constipație într-un procent mai scăzut.

La nivel cutanat 5,70% din cazurile cu

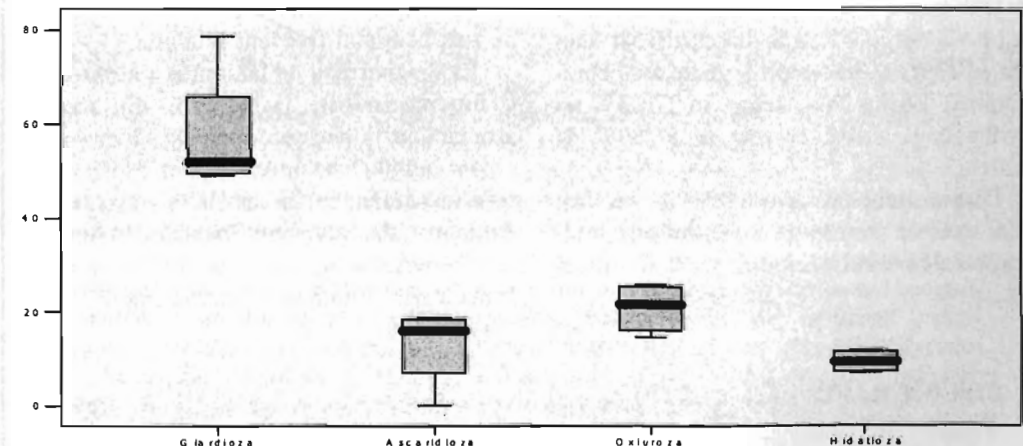


Fig. 1. Reprezentarea boxplot a asocierii toxocarozelor cu alte parazitoze la copiii spitalizați în Clinica de Pediatrie Iași, în perioada 2005-2008

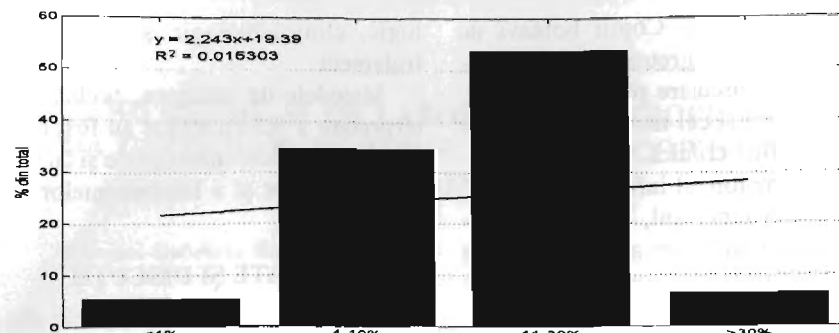


Fig. 2. Evoluția hipereozinofiliei în toxocaroză, la copiii spitalizați în Clinica de Pediatrie Iași, în perioada 2005-2008

toxocaroză au prezentat urticarie acută și 16,22% prurit iar semnele generale care au fost prezente au fost astenie la 15,78%, deficit de dezvoltare la 11,84%.

Toxocaroză la copiii internați a fost însoțită și de alte parazitoze: giardioza la 25,87% și oxiuroza la 10,96%; ascaridoza și hidatidoza fiind întâlnite într-un procent mai scăzut (fig. 1).

Diagnosticul de boală a fost stabilit pe criterii clinice și confirmat prin examene paraclinice și în special serologice, prin evidențierea anticorpilor specifici.

La examenul hematologic s-a înregistrat hipereozinofilie în 94,73% din cazuri, aceste valori crescute ale eozinofiliei jucând un rol important în susținerea diagnosticului de toxocaroză (fig. 2). Hiperleucocitoza a fost prezenta în 65,35% din cazuri iar anemia la 27,63%, cu valori scăzute ale hemoglobinei. VSH a fost crescut în 27,63% iar fibrinogenul a fost crescut în 57,89% de cazuri.

Diagnosticul de certitudine s-a realizat prin examen serologic specific prin evidențierea în serul pacienților a unor titruri

crescute de Ac specifici anti-Toxocara, prin tehnica ELISA.

Copiii au răspuns bine la tratamentul cu Albendazol și evoluția a fost favorabilă în toate cazurile spitalizate.

CONCLUZII

La cei 228 copii cu toxocaroză care au fost spitalizați în Iași, în Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Maria" în perioada ianuarie 2005- iunie 2008, cele mai frecvente manifestări clinice prezente au fost manifestările respiratorii la 80,70% din cazuri: dispnee, weezing, astm, pneumonii interstițiale. Cele mai frecvente manifestări digestive 35,52% au fost durerile abdominale și hepatosplenomegalia; iar la nivel cutanat pruritul și urticaria au fost cele mai frecvent întâlnite.

La diagnosticul de laborator s-a observat o hipereozinofilie la 94,73% din cazuri asociată cu hiperleucocitoză și hipergamaglobulinemie. Toxocaroză a fost asociată și cu alte parazitoze, în special cu giardioza. Anticorpi specifici anti-Toxocara în ser au fost prezenți la toți pacienții. Evoluția toxocarozei sub tratament a fost favorabilă.

BIBLIOGRAFIE

1. Magnaval JF, Glickman LT, Dorchie P. and Morassin B. Highlights of human toxocariasis. *Korean J. Parasit.*, 2001, 39, 1-11.

2. Taylor MRH and Holland CV. Toxocariasis. In: Gillespie CV and Pearson RD, editors. *Principles and Practice of Clinical Parasitology*, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK, 2001, 501-519.
3. Despommier, D. Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and molecular aspects. *Clinical Microbiological Reviews*, 2003, 16, 265-272.
4. Pinelli E., Dormans J., van Die I.. Toxocara and Asthma. In: Holland CV, Smith HV, editors. *Toxocara: the enigmatic parasite*. Wallingford, UK: CABI International, 2006, 195-211.
5. Pawlowski Z. Toxocariasis in humans: clinical expression and treatment dilemma. *J. Helminth.*, 2001, 75, 299-305.
6. Ismail M.A., Khalafallah O. Toxocara canis and chronic urticaria in Egyptian patients. *J. Egypt. Soc. Parasit.*, 2005, 35, 833-840.
7. Kwon N.H.; OH, MJ.; Lee S.P., Lee B.J., Choi D.C. The prevalence and diagnostic value of toxocariasis in unknown eosinophilia. *Ann. Hemat.*, 2006, 85, 233-238.
8. Smith H. și Noordin R. Diagnostic limitations and future trends in the serodiagnosis of human toxocariasis. In: Holland CV, Smith HV, editors. *Toxocara: the enigmatic parasite*. Wallingford, UK: CABI International, 2006, 89-112.
9. Rahman N., Smith H.V., Mohamad S., Maizels R.M. and Fong M.Y. Comparison of IgG-ELISA AND IgG4-ELISA for Toxocara serodiagnosis, *Acta Tropica*, 2005, 93, 57-62.
10. Yamasaki H., Araki K., Lim PK, Zasmy N, Mak JW, Taib R, et al. Development of highly specific recombinant Toxocara canis second-stage larva excretory-secretory antigen for immunodiagnosis of human toxocariasis. *J. Clin. Microbiol* 2000; 38: 1409-13.

NOUȚĂȚI

SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA ADALIMUMAB LA COPIII CU BOALĂ CROHN

Recent, Adalimumab a fost acceptat la adulții cu boală Crohn (CD) ca o alternativă la Infliximab. Din cunoștințele autorilor, nu există studii asupra folosirii Adalimumab la copiii cu CD. Scopul studiului a fost studierea siguranței și eficacității terapiei cu Adalimumab la copiii cu CD. Autorii au efectuat un studiu retrospectiv pe 15 copii cu CD care au primit Adalimumab între ianuarie 2003 și martie 2007. Toți acești pacienți aveau istoric de răspuns slab sau anafilaxie la Infliximab. La fiecare pacient s-au urmărit: vârsta în momentul diagnosticului, sexul, starea bolii, vârsta în momentul începerii tratamentului cu Adalimumab, evoluția sub terapie, efectele adverse notate în timpul terapiei, alte medicații administrate. Răspunsul clinic la Adalimumab a fost notat ca: parțial, complet sau lipsă de răspuns în cazul pacienților care au necesitat diferite doze de steroizi sau tratament chirurgical în timpul administrării Adalimumab-ului. 14 pacienți au putut fi urmăritți corect. Vârsta medie la începutul tratamentului a fost 16,6 ani cu limite 10,3 - 21,8 ani. Majoritatea pacienților au primit o doză de încărcare de 80 mg s.c. urmată de doze de 40 mg la fiecare 2 săptămâni. Durata medie a terapiei a fost de 6,5 luni. Dintre cei 14 pacienți cu follow-up complet, 7 (50%) au avut răspuns complet, 2 (14%) răspuns parțial, iar 5 (36%) nu au răspuns. Răspunsul complet a fost atins după o medie de 5 injecții (limite 3-11 injecții). 5 dintre pacienții cu CD aveau boală fistulizantă. 26 de efecte adverse au apărut în timpul terapiei; 8 pacienți (57%) au avut cel puțin un efect advers. Cele mai frecvente efecte adverse au fost durerea abdominală și greața. Nu au fost raportate efecte adverse serioase, nu au apărut infecții și nici efecte adverse care să impună întreruperea tratamentului cu Adalimumab. Concluzii: Adalimumab a fost bine tolerat de copiii cu CD. Răspunsul complet sau parțial a fost observat la 64% dintre pacienți. Sunt necesare studii adiționale pentru evaluarea eficacității și determinarea dozei optime de Adalimumab pentru copiii cu CD (Wyneski M, Green A, Kay M, Wyllie R, Mahajan L. Safety and efficacy of Adalimumab in pediatric patients with Crohn disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2008; 47 (1): 19-25).

Dana-Teodora Anton

ASPECTE PRACTICE DE DIAGNOSTIC ÎN CARDIOMIOPATIA POSTHIPOXICĂ PERINATALĂ

Geta Mitrea¹, A.G.Dimitriu², Maria Stamatina³

Spitalul Județean Galați

1. Secția Nou Născuți

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

2. Clinica a II-a Pediatrie

3. Disciplina de Neonatologie

PRACTICAL DIAGNOSIS ASPECTS IN PERINATAL POST-HYPOXIC CARDIOMIOPATHY(Abstract): Retrospectively the Perinatal Post-Hypoxic Cardiac disorder, was researched in 32 newborn (ages 0 – 14 days), having a normal weight, with hypoxia at birth, Apgar score 3 - 7, requiring resuscitation at birth. The patients did not shown signs of major cardiac suffering, except a systolic murmur, the neurologic manifestations prevailing. **Results:** The investigations showed: cardiomegaly (46,9%); ECG: repolarization disorders of the left ventricle (LV) (43,5%); * echocardiographic modifications in 67,2% of cases, mainly hypertrophic cardiomyopathy with septal predominance (59,3%) and LV diastolic dysfunction. The treatment with spironolactone generated the significant decrease of the septal myocardial hypertrophy and of the tricuspidien insufficiency, with the normalization of the LV diastolic function. **Conclusion:** The echocardiographic examination, as the main method of diagnosis and follow up of the cardiomyopathy induced by the perinatal hypoxia has to be performed right in the 1st week of life and later on up to the cure of the morphologic and functional cardiac modifications. **Key words:** PERINATAL HYPOXIA, NEWBORN, HYPOXIC CARDIOMYOPATHY, ECHOCARDIOGRAPHY

În cadrul agresiunii hipoxice perinatale survine adeseori o suferință multiorganică, în cadrul căreia un loc important revine manifestărilor cardiovasculare, care sunt apreciate diferit de diverși autori.

Astfel Rowe și Hoffman în 1972 (citată de 1) au descris ischemia miocardică secundară asfixiei neonatale care se poate asocia cu o necroză miocardică post asfixică evidențiată necroptic la 9% din decesele acestei categorii de nou născuți. Această afectare miocardică ischemică posthipoxică poate fi demonstrată și prin modificări EKG, după scala de 4 grade a lui Jedeikin, fie ecocardiografic prin scăderea FS a VS și a velocității Ao sau creșterea CPK, CPK-MB, CPK-

MB/CPK, și LDH serică (2,3) iar mai recent și prin creșterea semnificativă ale valorilor troponinei serice.

În afara leziunilor de ischemie miocardică, în numeroase cazuri de suferință hipoxică perinatală pot apărea și alte manifestări de suferință cardiacă reprezentate de cardiomiopatia post hipoxică la 51% din nou născuții cu asfixie perinatală (Flores-Nava G, 1990, citată de 4). După Manetti et al. (citată de 5) cardiomiopatia hipertrofică tranzitorie poate fi întâlnită la sugari cu suferință cerebrală la naștere (hemoragie intraventriculară/ intraparenchimatoasă) secundare detresei perinatale, iar în cazurile când suferința cerebrală a fost mai severă

cardiomiopatia s-a menținut adesea și mai târziu, dar cu normalizare la 24 luni.

Mai trebuie avut în vedere și faptul că în cadrul suferinței multiorganice postasfixice afectarea SNC este cea mai frecventă: 72% din cazuri iar suferința cardiacă nu poate fi decelată decât la 29% din cazuri, în general predominând simptomatologia neurologică (6).

Incidența crescută a afectării cardiace în cadrul suferinței multiorganice posthipoxice perinatale, existența de numeroase cazuri asimptomatice sau cu manifestări extracardiace predominente cât și posibilitatea evoluției nefavorabile a suferinței cardiace posthipoxice în absența tratamentului, justifică atenția acordată acestei patologii și necesitatea unui diagnostic corect și precoce.

Scopul studiului a fost evidențierea principalelor elemente de diagnostic în cardiomiopatia posthipoxică perinatală.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul afectării cardiace posthipoxice perinatale a fost efectuat tot retrospectiv pe o cazuistică de 32 nou născuți internați în Serviciul de Terapie Intensivă Neonatală a Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Cuza Vodă" Iași. Nou-născuții cu vârsta cuprinsă între 0 și 14 zile, cu greutate normală la naștere au prezentat la naștere hipoxie de severitate diferită, cu un scor Apgar cuprins între 3 și 7, necesitând resuscitare la naștere. Nu au fost incluși în studiu nou-născuții cu anomalii cardiace congenitale majore.

Toți pacienții au beneficiat de: examen clinic complet, EKG, radiografie cardiotoracică (RxCT), EKG, ecocardiografie 2D cu Doppler efectuată cel mai adesea în primele 3-7 zile de viață. Majoritatea pacienților au fost evaluați clinic și ecocardiografic și după vârsta de 6 luni.

În toate cazurile s-a administrat spironolactonă 1-2 mg/kg/zi pe durate variabile de

timp, de la 2-3 luni până la 6 luni, durata fiind modificată în funcție de tendința de normalizare a disfuncției diastolice ventriculare stângi și reducerea hipertrofiei miocardice septale. Terapia cu spironolactonă nu a fost asociată cu efecte adverse.

REZULTATE

Manifestările clinice predominante au fost cele datorate suferinței neurologice postasfixice: tulburări de tonus și de reflexe, crize de apnee, convulsii, fără a se decela însă și semne de suferință cardiovasculară majoră.

Examenul clinic al cordului a evidențiat prezența unui suflu sistolic la 17 cazuri (53,13%), fără semne de decompensare cardiacă.

RxCT: cardiomegalie variabilă în 15 cazuri (46,9% cazuri).

EKG: tulburări severe de repolarizare ventriculară stângă și microvoltaj a QRS (14 cazuri: 43,5%), fără modificări de tip ischemie miocardică

Examenul ecocardiografic Doppler a evidențiat: • absența unor anomalii congenitale cardiace severe (inclusiv anomalii ale originii arterei coronare stângi din artera pulmonară); • permeabilitatea foramen ovale (100%) cu un gradient atriul stâng/atriul drept > 8 mmHg; • hipertrofie mio-

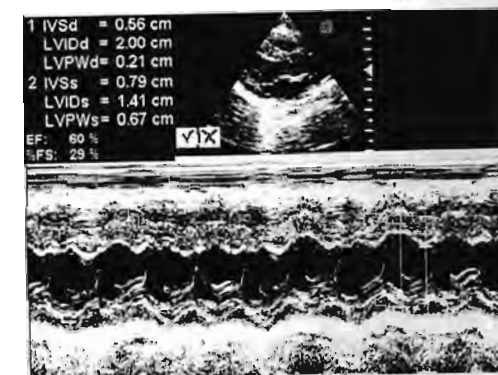


Fig. 1. M.C 6 zile. Hipoxie neonatală severă. Echocardiografie 2D și mod M. Hipertrofie miocardică cu predominanță septală

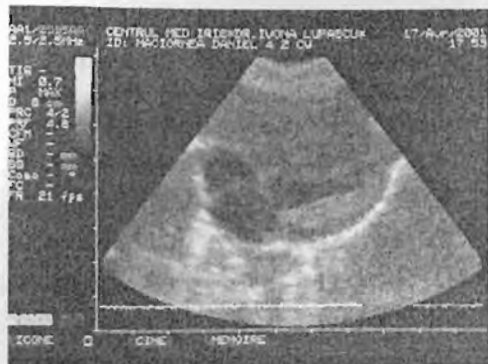


Fig. 2. A. 8 zile. Hipoxie neonatală severă. Echo 2 D-cale subcostală. Hipertrofie miocardică ventriculară stg. (HVS) cu predominanță septală^(*)

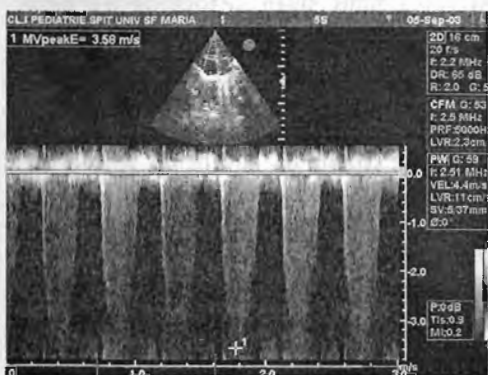


Fig. 4. C.M. 7 zile. Hipoxie neonatală severă. Echo Doppler spectral: regurgitare tricuspidiană severă

cardică la 19 cazuri (59,3%), cu predominanță septală în 13 cazuri (40,6%)(fig. 1 și 2); • refluxare tricuspidiană de grad I-III și dilatare atrială dreaptă la 13 cazuri (40,6%)(fig. 3 și 4); • funcție sistolică normală în toate cazurile; • disfuncție diastolică ventriculară stângă de severitate diferită ($E/A < 1$) la 18 cazuri (57,6 %) (fig. 5).

Reevaluarea după 6 luni a evidențiat în majoritatea cazurilor:

- Absența semnelor de suferință cardiacă majoră, dar cu prezența în unele cazuri a unui suflu sistolic de gr. 1-2/6, datorat persistenței permeabilității foramen ovalae,
- Reducerea hipertrofiei miocardice și



Fig. 3. C.M. 7 zile. Hipoxie neonatală severă. Echo Doppler color regurgitare tricuspidiană gr.III

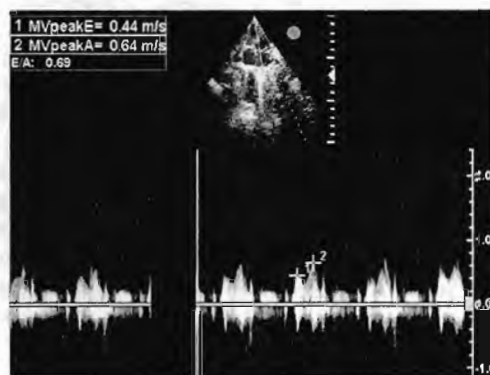


Fig. 5. C.M. 7 zile. Hipoxie neonatală. Echo Doppler spectral. Flux mitral: Raport $E/A < 1$. Disfuncție diastolică VS

chiar valori normale ale grosimii miocardului ventricular stâng,

- Ameliorarea sau dispariția refluxării tricuspidiene,
- Normalizarea funcției diastolice ventriculare stângi cu aspect de $E/A > 1$ în Doppler spectral la nivelul fluxului mitral.

DISCUȚII

Incidența cardiomiopatiei hipertrofice (CMPH) la nou născut este relativ mică. Cardiomiopatiile hipertrofice neonatale, care nu sunt secundare unei malformații congenitale cardiace au deseori un prognostic rezervat, cu excepția CMPH tranzitorie a

nou-născutului din mamă diabetică sau post hipoxică. CMPH post hipoxică constituie o entitate nosologică mai puțin cunoscută și diagnosticată, prima descriere a unor asemenea cazuri fiind datorată lui Vaillant et al. (5). Conform descrierii autorului, CMPH post suferință hipoxică la naștere evoluează relativ rapid (impune urmărire ecocardiografică zilnică) cu o cronologie stereotipă: hipertrofia se accentuează în fiecare zi, ulterior se reduce mai lent cu normalizarea valorilor între 2 și 5-6 luni. Maximum de hipertrofie se produce între zilele 4-14 de viață. Primul este afectat peretele liber a VD, apoi SIV (cele mai importante modificări), ulterior și peretele posterior al VS care e mai puțin afectat. Extensia modificărilor miocardice atestă afectarea miocardică difuză.

CMPH nu apare la nou născuții cu infarct miocardic datorat anomaliei de origine a coronarei stângi din AP; aici apare o CMP dilatată hipokinetică și nu hipertrofică.

Mecanismele de producere ale CMPH posthipoxice sunt încă insuficient precizate:

- ar putea fi o adaptare mecanică a miocardului la creșterea postsarcinii sau a supraîncărcării de volum. Detresa acută fetală poate induce la nivelul cordului drept o creștere a postsarcinii prin hipertensiune arterială pulmonară persistentă (datorate unor modificări la nivelul endoteliului vascular pulmonar induse de detresa fetală);
- pot interveni unele cauze metabolice: $\uparrow$ nivelului seric al catecolaminelor (excreție urinară crescută de epinefrină și norepinefrină) sau modificări ale ionilor de calciu;
- efectele reziduale ale hipoxiei perinatale asupra masei ventriculare (experimental): importanța hipertrofiei ventriculare se corelează semnificativ cu creșterea peptidului atrial natriuretic $\Rightarrow$ hipertrofia poate persista mult timp.

Cele mai severe efecte miocardice ar fi datorate hipoxiei din prima zi de viață $\rightarrow$

rapid, la 1-2 săptămâni, survine o creștere a raportului greutate VD/ greutate corporală și a raportului greutate SIV/greutate corporală.

Diagnosticul poate fi stabilit prin:

- anamneză: suferință hipoxică perinatală $\pm$ suferință neurologică acută (Hemoragie intraventriculară sau intraparenchimatooasă) indicând suferință perinatală
- clinic: semne de decompensare cardiacă: polipnee, edeme, hepatomegalie în primele 2-4 zile: necesită restricție lichidiană până la 50 mL/kg/zi, diuretice, dopamină, dobutamină, ventilație mecanică;
- semne biologice și enzimatiche de ischemie miocardică (CPK-MB, LDH, troponina);
- EKG: subdenivelare ST, HAD și HVD;
- Rx.CT: cardiomegalie cu creșterea ICT, ulterior pe măsura dispariției hipertrofiei miocardice ICT are tendința de normalizare;

- ecocardiografie: inițial anomalii ale funcției sistolice și/sau diastolice a VS, fără îngroșarea pereților, VS poate fi dilatat și hipokinetic. Hipertrofia apare între 2 și 7 zile, inițial și în principal la nivelul SIV și peretele liber al VD, ulterior și la peretele posterior al VS.

Rareori hipertrofia miocardică, în general cu predominanță septală are și caracter obstructiv. Involuția totală a leziunilor și normalizarea funcției diastolice și sistolice a VS are loc după vârsta de 2 - 6 luni.

Studiul celor 32 cazuri de nou-născuți cu hipoxie perinatală ce prezentau la naștere absența unor suferințe cardiace majore a evidențiat ecografic faptul că 21 nou-născuți (67,2%) prezentau afectare cardiacă în principal cardiomiopatie hipertrofică septală cu o incidență crescută (56,7%) a disfuncției diastolice ventriculare stângi, în principat de tipul tulburărilor de relaxare VS, în schimb cu o funcție sistolică VS în limitele normalului. Trebuie remarcat că din punct de vedere clinic nici unul dintre

cazuri nu a prezentat semne de suferință cardiacă majoră, care să atragă atenția asupra consecințelor nefavorabile semnificative ale hipoxiei perinatale asupra cordului.

De asemenea poate fi remarcată evoluția favorabilă a cardiomiopatiei după un interval de 6 luni, atât morfologic cu reducerea hipertrofiei septale și a refluării tricuspidiene, cât și funcțional, prin restabilirea unei funcții diastolice VS normale.

Examenul ecocardiografic s-a dovedit cel mai sensibil și fiabil mijloc de diagnostic și monitorizare a cardiomiopatiei posthipoxice perinatale, ceea ce îl impune ca metodă de investigație de tip screening precoce pentru toate cazurile de suferință hipoxică perinatală, indiferent de prezența sau nu și

a unor semne de suferință miocardică

CONCLUZII

Hipoxia perinatală poate induce apariția unei veritabile cardiomiopatii posthipoxice la peste 67,2% dintre nou născuți, cel mai adesea manifestările clinice de suferință cardiovasculară severă fiind absente sau predominând manifestările de afectare neurologică.

Examenul ecocardiografic constituie principala metodă de diagnostic și urmărire a cardiomiopatiei induse de hipoxia perinatală, fiind necesar a fi efectuat de rutină, chiar din cursul primei săptămâni de viață și ulterior până la vindecarea modificărilor cardiace morfologice și funcționale.

BIBLIOGRAFIE

1. Herdy GVH, Lopes VGS. Asfixia perinatal e problemas cardiacos. *Arq Bras Cardiol* 1998; 71: 121-126.
2. Rudolph A.M., Kamei R.K., Overby K.J. *Rudolph's Fundamentals of pediatrics*. New York: McGraw - Hill, 2002, 161-164.
3. Barberi I, Calabro MP, Cordaro S, et al, Myocardial ischaemia in neonates with perinatal asphyxia. Electrocadiographic, echocardiographic and enzymatic correlations *Eur J Pediatr* 1999; 158: 742-747.
4. Lopez Herrera JF, Davila L, Blasio MLR. Miocardiopatia hipoxico isquemica. Hallagos histopatologicos en 23 neonatos *Rev Mex Pediatr* 2000; 67: 259-265.
5. Vaillant MC, Chantepie A, Casasoprana A, et al. Transient hypertrophic cardiomyopathy after acute fetal distress *Pediatric cardiology* 1997; 18: 52-56.
6. Van Bel F, Walter FJ, Myocardial dysfunction and cerebral blood flow velocity following birth asphyxia. *Acta Paed Scand* 1990; 79: 756-762.

EVALUAREA AFECTĂRII PSIHO-COGNITIVE ÎN PERIOADA PRECOCE POST-STROKE (AVC)

D. Naconecinii¹, Maria-Rodica Prodan², Elena Leca-Radu¹, Anca Indrei³, Felicia Ștefanache²

Spitalul Clinic de Urgențe "Prof. dr. N. Oblu" Iași

1. Clinica I Neurologie

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

2. Clinica I Neurologie

Facultatea de Medicină Dentară

3. Disciplina Anatomie și Embriologie

PSYCHOCOGNITIVE IMPAIRMENT EVALUATION IN EARLY POST-STROKE PERIOD (Abstract): There are many interconnections between pathological mechanism involved in production of dementia and cognitive impairment even in stroke patients. Early detection and management of these disorders provide better prevention of possible dementia. **Aim:** To explore the factors which can affect psychocognitive impairment of poststroke patients. **Method:** using the MMSE (mini-mental state examination), GDS (Geriatric Depression Scale), NIH (National Institute of Health) Stroke Scale we evaluated 47 consecutive patients with ischemic stroke, admitted in I Neurological Clinic of "N. Oblu" Hospital from Iassy. **Results:** Our patients had relative important cognitive impairment (11 individuals - MMSE < 20, but only 4 below 10) and important depression (GDS > 10 in 35 cases and > 20 in 7 cases). We found correlation between some risk factors and cognitive impairment / depression (hypertension, overweight, dyslipidemia, diabetes, arrhythmia, carotid system lesion). **Conclusion:** Cerebrovascular disease can produce important cognitive and psychological impairment, which we can easily evaluate using some "bedside" tools: MMSE, GDS. **Key words:** DEMENTIA, DEPRESSION, STROKE

Multiple studii efectuate pe pacienți cu AVC atât în faza precoce, cât și în cea tardivă au relevat simptome psihocognitive complexe, cele două entități majore fiind reprezentate de afectarea cognitivă - demență și tulburarea anxioasă - depresivă. În cadrul celui de-al doilea grup prezintă un mai mare interes depresia, deoarece anxietatea este o prezență quasiconstantă în orice afecțiune medicală, în special în faza acută. Frecvent ne confruntăm cu dificultăți majore în distincția dintre demență și depresie, cele două entități afectându-și reciproc în mod considerabil posibilitățile de identificare și cuantificare.

Mai mult, există numeroase studii publicate, care au relevat posibilitatea reală a depresiei de a favoriza instalarea mai rapidă a afectării cognitive, constituind un veritabil factor de risc.

În sprijinul acestei afirmații pot fi aduse studiile epidemiologice, care relevă creșterea exponențială a depresiei și/sau demenței odată cu înaintarea în vârstă. Privită ultrastructural această relație depresie - demență este exprimată în principal prin interconexiunile dintre sistemul colinergic (cu origine mezencefalică) - sistemul serotoninergic (nucleul rafeului) cu o convergență clară la nivelul rinencefalului.

MATERIAL ȘI METODĂ

În cadrul studiului de față am încercat să identificăm factorii care favorizează instalarea depresiei și/sau demenței în faza precoce (dar nu imediată din primele 7 zile) post stroke ischemic constituit. În acest scop au fost evaluați 47 de pacienți internați consecutiv cu diagnosticul amintit. Am utilizat câteva instrumente clinice recunoscute internațional, având avantajul unei aplicări rapide, fără a necesita resurse costisitoare și nici personal ultraspecializat. Astfel am putut aprecia și eficiența scalelor MMSE, GDS, pe care le-am corelat cu NIHSS. Scala MMSE este larg utilizată, reprezentând un standard pentru elaborarea de scale cu aplicabilitate rapidă, posibilitatea de a fi utilizată de medici de orice specialitate, în același timp valoarea sa fiind limitată, de mijloc de alarmă, care semnalează necesitatea unei evaluări ulterioare mai amănunțite. Scorurile de sub 20 relevă o afectare cognitivă moderată, iar cele de sub 10 afectare severă. Scala GDS reprezintă o altă unealtă rapidă, utilizabilă fără pregătire prealabilă, cu o sensibilitate de 92% și specificitate de 89%. Scorurile de 0-9 sunt considerate normale, 10-19 relevă o depresie ușoară, iar 20-30 - depresie severă.

În tabelul I sunt prezentate caracteristicile epidemiologice ale lotului studiat. Din punct de vedere statistic, între sexe nu sunt puse în evidență diferențe semnificative pe grupe de vârstă ($\chi^2 = 2,20$; GL = 4; $p = 0,699$) sau mediu de proveniență ($\chi^2 = 1,94$;

GL = 1; $p = 0,16$).

REZULTATE

Factorii de risc, în funcție de scorul aplicat, sunt aceiași și pentru cazurile cu suferință depresivă ușoară/severă și pentru cei cu afectare cognitivă ($\chi^2 = 0,96$; GL = 4; $p = 0,915$) (fig. 1 și 2).

Dintre factorii de risc individual implicați, în funcție de scorul aplicat MMSE vs GDS, numai DZ nu prezintă diferențe, restul factorilor de risc se asociază semnificativ cu depresia moderată sau severă:

- HTA: $\chi^2 = 20,57$; GL = 1; $p = 0,000006$;
- DZ: $\chi^2 = 2,63$; GL = 1; $p = 0,11$;
- Dislipidemie: $\chi^2 = 19,01$; GL = 1; $p = 0,000013$;
- Aritmie: $\chi^2 = 8,29$; GL = 1; $p = 0,00398$;
- Obezitate: $\chi^2 = 6,56$; GL = 1; $p = 0,01004$.

Figura 3 evidențiază ponderea semnificativ mai mare a cazurilor cu depresie comparativ cu afectarea cognitivă ($\chi^2 = 24,71$; GL = 2; $p = 0,000004$).

La pacienții cu afectarea funcției cognitive, corelația scorului MMSE în funcție de gravitatea stroke-ului nu relevă diferențe semnificative ($\chi^2 = 1,77$; GL = 2; $p = 0,41$), iar pentru funcția afectivă corelația scorului GDS cu gravitatea stroke-ului, de asemenea, nu evidențiază diferențe semnificative din punct de vedere statistic ($\chi^2 = 1,58$; GL = 2; $p = 0,45$), deși tendințele de afectare mai importantă psiho-cognitivă

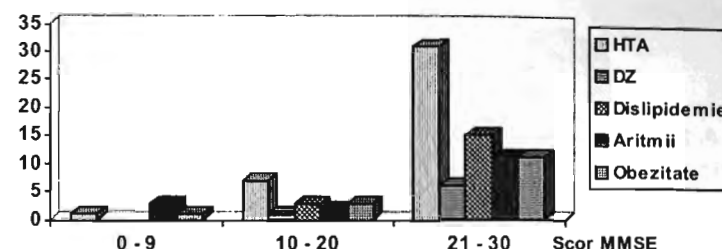


Fig. 1. Corelația factori de risc-scor MMSE

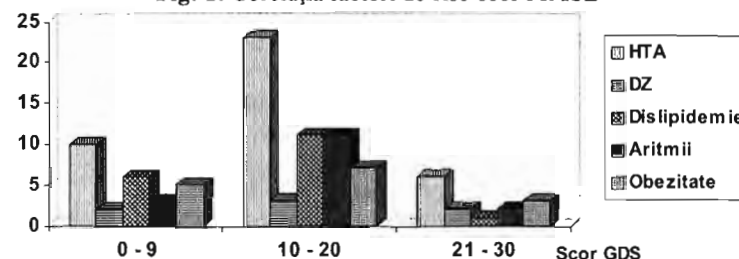


Fig. 2. Corelația factori de risc - scor GDS

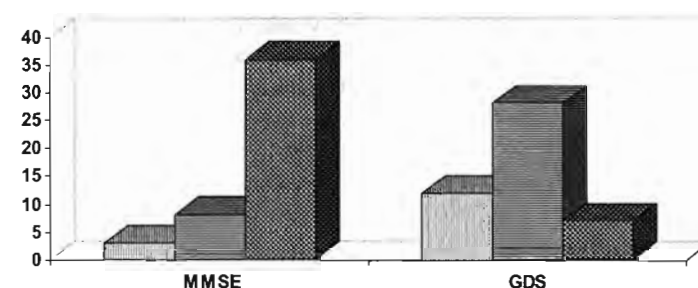


Fig. 3. Ponderea comparativă depresie - afectare cognitivă

TABELUL II
Corelația scor MMSE/GDS cu gravitatea stroke-ului

NIHSS	MMSE			GDS		
	0-10	11-20	21-30	20-30	10-19	0-9
<5	-	3	18	1	14	7
5-10	3	4	16	6	11	5
10-15	-	1	2	-	3	-
Total	3	8	36	7	28	12

în paralel cu gravitatea sunt sesizabile (tab. II).

În figura 4 se evidențiază o diferență, la pragul de semnificație de 98%, a scorului MMSE între pacienții cu leziuni în sistemul carotidian și SVB ($\chi^2 = 5,18$; GL = 1; $p = 0,02$), cu un risc relativ de localizare a leziunii carotidiene de 6,21 ori mai mare decât localizarea SVB (IC95% : 0,87 - 44,50).

Corelația în funcție de localizarea le-

ziunii și scorul GDS nu relevă diferențe semnificative între leziunile carotidiene și cele din SVB ($\chi^2 = 3,15$; GL = 1; $p = 0,08$).

Pentru localizarea în sistemul carotidian, scorul GDS va evidenția de peste 2 ori mai multe cazuri de leziuni: RR = 2,37 ($\chi^2 = 12,47$; GL = 1; $p = 0,0004$), iar pentru localizarea SVB scorul GDS evidențiază de peste 10 ori mai multe cazuri

TABELUL I
Caracteristicile lotului de studiu

	<40 ani	40-49 ani	50-59 ani	60-69 ani	>70 ani
Femei		1	3	10	16
Bărbați	1	1	1	5	9
TOTAL	1	2	4	15	25
	Rural			Urban	
Femei	20			10	
Bărbați	7			10	
TOTAL	27			20	

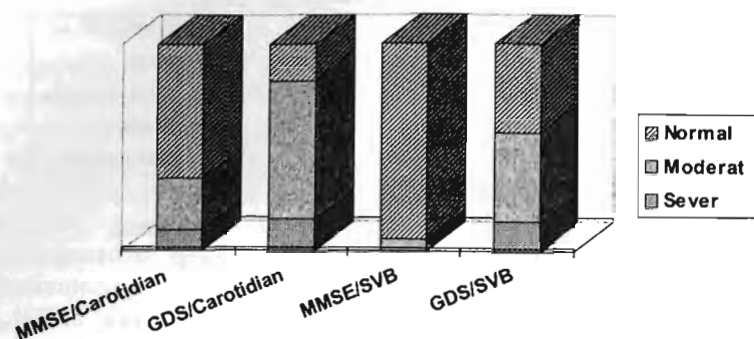


Fig. 4. Corelația scor MMSE/GDS - localizarea leziunii

de leziuni: $RR = 10,29$ ($\chi^2 = 57,97$; $GL = 1$; $p = 0,005$).

Se remarcă afectarea mai importantă atât pentru funcția cognitivă, cât și pentru cea afectivă la pacienți cu leziuni în sistemul carotidian comparativ cu cel vertebro-bazilar, diferență semnificativă statistic doar pentru prima suferință.

Trebuie de asemenea consemnată ponderea crescută a suferințelor vizate, o proporție importantă (35 pacienți) prezentând tulburare depresivă ușoară - severă, afectarea cognitivă fiind mai discretă - 11 pacienți cu MMSE sub 20.

CONCLUZII

Afectarea psiho-cognitivă la pacienții aflați în faza precoce post-stroke implică o proporție importantă de subiecți, care merită o atenție crescută, atât pentru aprecierea consecințelor pe termen scurt/mediu/lung, cât și pentru aplicarea unui tratament optim, atât ca moment de aplicare, cât și ca posologie. Se remarcă predominanța tulburării afective, fapt care justifică instituirea precoce de măsuri non-farmacologice și/sau tratament medicamentos specific mai ales la pacienții cu leziuni emisferice.

BIBLIOGRAFIE

- Busko M. Preventive therapies reduce likelihood of depression following stroke. *JAMA* 2008; 299: 2391-2400.
- Censori B, Manara O et al. Dementia after first stroke. *Stroke* 1996; 27: 1205-1210.
- Narushima K, Paradiso S, Moser DJ. Effect of antidepressant therapy on executive function after stroke. *Brit J Psych* 2007; 190: 260-265.
- Auchus AP, Chen CP, Sodagar SN. Single stroke dementia: insights from 12 cases in Singapore. *J Neurol Sci* 2002; 203-204: 85-89.
- Srikanth VK, Anderson JF. Progressive dementia after first-ever stroke. *Neurol* 2004; 63: 785-792.
- Srikanth VK, Quinn SJ et al. Long-term cognitive transitions, rates of cognitive change and predictors of incident dementia in a population-based first-ever stroke cohort. *Stroke* 2006; 37 (10): 2479-2483.
- Tang WK, Chan SSM, Chiu HFK. Frequency and clinical determinants of poststroke cognitive impairment in nondemented stroke patients. *J Ger Psych Neurol* 2006; 19 (2): 65-71.
- Rabadi MH, Srikanth JFI, Anderson GA. Progressive dementia after first-ever stroke: A community - based follow-up study. *Neurol* 2005; 64 (5): 932-933.
- Lodder J. Poststroke cognition and the fight against the hard problem: Vascular neurologists, enter the arena! *Stroke* 2007; 38: 7-8.
- Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, Rao K. Mood disorders in stroke patients: importance of location of lesion. *Brain* 1984; 107: 81-93.

EVALUAREA COMPLIANȚEI LA SUPLIMENTAREA CU VITAMINĂ D ȘI CALCIU SUB FORMĂ DE PÂINE FORTIFIATĂ LA PERSOANELE ÎN VÂRSTĂ

Roxana Costan¹, E. Zbranca¹, I. Gotca², Diana Călătoru³, V. Costan⁴, Veronica Mocanu³

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

Facultatea de Medicină

1 Clinica de Endocrinologie

3 Disciplina de Fiziopatologie

Facultatea de Medicina Dentară

4 Disciplina de Chirurgie Orală și Maxilo-Facială

2 Spitalul Clinic “Socola” Iași

COMPLIANCE WITH BREAD FORTIFIED WITH VITAMIN D AND CALCIUM IN ELDERLY (Abstract): **Aims:** The bakery products fortifying is an option for vitamin D daily intake supplementation. Our study has proposed the evaluation of the community-based elderly compliance to the daily administration of vitamin D fortified bread. **Material:** A group of 33 subjects between 58 to 89 years of age (71 ± 6.9 years) who were living in a nursing home for elderly people, from Iași, Romania. **Diet:** The patients have received daily 100 g bun enriched with 125 mg (5000 UI) D3 vitamin and with calcium carbonate (320 mg of elemental calcium) during 12 months. **Method:** We had used 22 items questionnaire for evaluation of the Vitamin D supplementation compliance to the daily administration of the vitamin D fortified bread at the institutionalized patients. **Results:** Patients compliance was very good, 75% of these eating daily the fortified buns, 18% one at two days and the rest of the patients two days in a week. 76% of the patients have consumed the entire bun, 9% of the patients 3/4, 12% of the patient half bun and 3% of the patients a quarter bun. For 79% of the patients the taste of the bread was good and 21% has complained some deficiencies. By the declaration of the 60% of the patients, the general health status was better at the end of the study. **Conclusion:** Alimentary supplementation through vitamin D and calcium bread fortification is a practical possibility for prevention of the population vitamin D deficit. **Key word:** VITAMIN D, FORTIFIED BREAD, ELDERLY

Vitamina D și calciul sunt esențiale pentru metabolism, statusul celor doi nutrienți fiind strâns legat de afecțiuni precum osteoporoza și tulburările determinate de aceasta (1). Vitamina D este esențială pentru mineralizarea osoasă, deficitul de vitamină D fiind recunoscut ca factor important pentru fractura de șold (2).

Experții au definit statusul optim al vitaminei D prin niveluri circulante ale 25-

hidroxi vitaminei D (25OHD) $\geq 75-80$ nmol/L (3). Există categorii populaționale care prezintă un risc crescut pentru deficitul de vitamină D: vârstnici, în special cei instituționalizați, persoane cu afecțiuni tegumentare ce contraindică expunerea la soare sau cu afecțiuni digestive, persoane cu tegumente hiperpigmentate etc. Creșterea incidenței melanomului prin expunerea la UVB indică drept alternativă pentru obținerea

unei cantități suficiente de vitamină D suplimentarea prin dietă (4).

De-a lungul anilor au apărut numeroase studii care au demonstrat efectul pozitiv al suplimentării alimentației cu vitamină D, folosindu-se, ca vehicul pentru aceasta, mai frecvent laptele, margarina, cerealele, sucurile, brânza, uleiul. Complanța pacienților a fost limitată însă în grupurile cu dietă vegetariană, diferite obiceiuri alimentare sau patologii cum ar fi alergiile la lapte sau intoleranța la lactoză. Pâinea ar putea constitui un vehicul convenabil pentru fortifierea cu vitamină D întrucât este cel mai folosit aliment al dietei în toată lumea. Complanța populației la suplimentarea cu vitamină D sub formă de pâine fortificată nu este însă bine cunoscută (5).

Astfel, studiul de față și-a propus evaluarea complianței la suplimentarea cu vitamina D la pacienții în vârstă instituționalizați prin administrarea zilnică de pâine fortificată cu vitamină D.

MATERIAL ȘI METODA

Lotul de studiu a cuprins 33 pacienți cu vârste cuprinse între 58-89 ani ($71 \pm 6,9$ ani) instituționalizați într-un cămin de pensionari din Iași. Pacienții au primit zilnic chifle de 100 g îmbogățite cu 125 mg (5000 UI) vit. D₃ și 800 mg carbonat de calciu (320 mg calciu elemental) timp de 12 luni. Vitamina D₃ din pâine a fost măsurată prin metoda HPLC în Pathology and Laboratory Medicine Mount Sinai Hospital, On, Ca (media valorilor: $5062,2 \pm 469,7$ UI/chiflă). La sfârșitul studiului complianța pacienților instituționalizați la care s-a administrat zilnic pâine fortificată cu vitamina D a fost evaluată cu ajutorul unui chestionar ce a cuprins 22 întrebări, precum și prin măsurarea concentrației plasmatice a 25OHD.

TABELUL II

Întrebare	Da	Nu
„Ați remarcat vreo ameliorare a problemelor medicale?”	N=20 (60,6%)	N=13 (39,4%)
„S-a întâmplat să aveți stări de rău după ce ați mâncat chifla?”	N=1 (3%)	N=32 (97%)

REZULTATE

Rata complianței a fost foarte bună, 100% dintre pacienți declarând că agreează chiflele fortificate cu vitamina D. 75,8% (N=25) dintre pacienți au consumat zilnic chifla fortificată, 18% (N=6) la 2 zile, iar restul (N=2) de 2 ori pe săptămână. 75,8% (N=25) au consumat întreaga chiflă, iar 21,2% (N=7) au mâncat 1/2 - 3/4 din chifla primită. 93% dintre subiecți au fost mulțumiți și foarte mulțumiți de calitățile organoleptice (gust, miros, aspect) ale pâinii îmbogățite cu vitamina D (întrebarea nr. 4: „Considerați că pâinea administrată a corespuns cerințelor dvs. privind gustul, mirosul, aspectul?” - tab. I).

Rezultate satisfăcătoare au fost obținute și la întrebările referitoare la ameliorarea stării generale de sănătate după consumul chiflelor; 60% (N=20) dintre pacienți au răspuns afirmativ și doar un pacient a declarat stare de rău după ingestia chiflelor (tab. II).

Majoritatea pacienților nu au avut dificultăți în asocierea pâinii cu alte mâncăruri (97%). 84,4% dintre subiecți consideră că este suficientă cantitatea de pâine fortificată primită zilnic (chifla de 100 g), iar 93,3% nu doresc schimbarea pâinii ca vehicul pentru vitamina D cu alte produse de patiserie (tab. III).

De asemenea, peste 65% dintre pacienți declară că pâinea este alimentul cel mai potrivit pentru suplimentarea cu vitamină D; 21% dintre subiecți consideră, însă, că

TABELUL I

Răspuns	Frecvență	Procentaj
da	N=21	63,6%
în general, da	N=10	30,3%
mai puțin	N=2	6,1%

TABELUL III

Întrebare	Da	Nu
„Credeți că ar trebui să primiți mai mult de o chiflă pe zi?”	N=5 (15,2%)	N=28 (84,8%)
„Considerați că ar trebui schimbate chiflele cu alte produse de patiserie?”	N=2 (6,1%)	N=31 (93,9%)

TABELUL IV

Întrebare	pâine	pastile	injecții	altele
„Considerați că necesarul de vit.D ar trebui să-l primiți sub formă de...”	65,6%	6,3%	15,6%	12,5%

suplimentarea ar trebui făcută prin administrare de produse farmaceutice (15% - sub formă injectabilă, 6% - sub formă de comprimate) (tab. IV).

DISCUȚII

Vitamina D este un steroid esențial implicat în metabolismul osos, creșterea celulară, diferențiere și reglarea mineralelor organismului. Funcția biologică majoră a vitaminei D este menținerea unor niveluri sangvine optime de calciu și fosfor necesare mineralizării osoase. Sursele naturale de vitamina D sunt dieta adecvată și fotosinteza în piele. Studiile au arătat, însă, necesitatea suplimentării cu vitamina D a alimentației chiar și în țările însoțite deoarece oamenii nu se expun la soare datorită unei vestimentații inadecvate sau lipsa petrecerii timpului în aer liber (6). Vitamina D se găsește natural în cantități însemnate în foarte puține alimente: pește gras, ulei de pește, ficat și alte organe animale, ouă; însă, acestea sunt frecvent interzise datorită conținutului crescut de colesterol. Fortifierea și/sau suplimentarea alimentelor cu vitamină D ar putea constitui modalități eficiente și necostisitoare de prevenire a consecințelor asupra sănătății.

Laptele și cerealele sunt alimentele cele mai folosite ca vehicul pentru suplimentarea cu vitamina D, în timp ce în Canada pe primele locuri se situează laptele și margarina. Aproximativ 98-99% din laptele comercializat în SUA este fortificat cu 10 μ g (= 400 UI) vitamină D la un sfert de litru.

O cană de lapte fortificat cu vitamină D acoperă jumătate din doza zilnică recomandată (DZR) pentru adulții între 19-50 ani, 1/4 din DZR pentru adulții între 51-70 ani și doar 15% din DZR pentru persoanele peste 70 ani. Studii efectuate în Canada și SUA relevă faptul că laptele, ca principal vehicul al fortifierii cu vitamina D, nu este foarte eficient în prevenirea insuficienței vitaminei D la adulți în toate perioadele anului (7). Ambele țări au experiența unui declin accentuat al consumului de lapte în ultima decadă; de aceea s-a încercat suplimentarea cu calciu și vitamină D a sucului de portocale pentru a învinge barierele determinate de consumul de lapte (8).

Produsele derivate din lapte cum ar fi brânza sau înghețata, în general nu sunt îmbogățite cu vitamina D sau conțin numai cantități foarte mici.

Persoanele care prezintă intoleranță la lactoză trebuie să se orienteze către alte produse îmbogățite cu vitamina D. Cerealele pentru micul dejun sau margarina conțin vitamină D într-un procent de numai 10-15% din DZR.

Astfel, pâinea devine un candidat potent printre alimentele propuse ca vehicul pentru fortifierea cu vitamina D. Natri A.M et al. au arătat că pâinea fortificată cu vitamina D este un mod sigur și fezabil de îmbogățire a nutriției cu vitamina D(5).

CONCLUZII

Studiul nostru a evidențiat o bună complianță a pacienților în privința consumului

pâinii suplimentate cu calciu și vitamina D; astfel, 75% dintre aceștia au preferat consumul zilnic al pâinii îmbogățite și peste 90% la 2 zile. Suplimentarea dietei prin fortifierea pâinii cu vitamina D și calciu constituie o modalitate practică eficientă de prevenire a deficitului vitaminei D în populație.

BIBLIOGRAFIE

1. Koenig J, Elmadfa I. Status of Ca and vitamin D of different groups in Austria. *Int J Vitam Nutr Res* 2000; 70 (5): 214-220.
2. Andersen R, Brot C et al. Towards a strategy for optimal vitamin D fortification (OPTIFORD). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11 (4 Suppl): 74-77.
3. Calvo MS, Whiting SJ. Public health strategies to overcome barriers to optimal vitamin D status in population with special needs. *J Nutr* 2006; 136(4): 1135-1139.
4. Calvo MS, Whiting SJ et al. Vitamin D intake: a global perspective of current status. *J Nutr* 2005; 135 (2): 310-316.
5. Natri AM, Salo P et al. Bread fortified with cholecalciferol increases the serum 25OHD concentration in women as effectively as a cholecalciferol supplement. *J Nutr* 2006; 136 (1): 123-127.
6. Alagol F, Shihadeh Y et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000; 23 (3): 173-177.
7. Calvo MS, Whiting SJ. Prevalence of Vitamin D insufficiency in Canada and the US: importance to health status and efficacy of current food fortification and dietary supplement use. *Nutr Rev* 2003; 61 (3): 107-113.
8. Calvo MS, Whiting SJ, Barton NC. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (suppl): 1710S-1716S.

NOUTĂȚI

AUGMENTAREA EFICIENȚEI DEZINFECȚIEI ENDODONTICE CU UN AGENT OXIDANT ACTIVAT LUMINOS

Dezinfecția spațiului endodontic este esențială pentru succesul tratamentului endodontic pe termen lung dar biofilmul bacterian format în sistemul canalar este dificil de îndepărtat prin utilizarea antisepticelor tradiționale. Autorii studiului au evaluat eficiența includerii unui agent oxidant și a unui transportor de oxigen în formula fotosensibilă a unui dezinfectant endodontic. Au fost testate formule fotosensibile care conțin albastru de metilen și un transportor de oxigen (perfluordecadronaftalină - PF1) combinat sau nu cu un oxidant (H_2O_2 PF2) și emulsiile acestora formate cu triton-X100 (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA), în diferite proporții (PF3 și PF4). Utilizând microscopia laser confocală, au fost evaluate proprietățile fotochimice ca și efectele dezinfectanților asupra structurii unui biofilm de enterococcus faecalis. Albastrul de metilen în emulsie (PF4) a fost formula fotosensibilă cea mai eficientă pentru fotooxidare, generare de oxigen și dezinfecție bacteriană. Antisepticul fotoactivat cu fotosensibilizator, oxidant și transportor de oxigen a distrus matricea biofilmului și a facilitat inactivarea completă a bacteriilor din biofilm, ceea ce demonstrează că utilizarea acestei tehnici prezintă reale avantaje în dezinfecția endodontică (George S, Kishen A. Augmenting the antibiofilm efficacy of advanced noninvasive light activated disinfection with emulsified oxidizer and oxygen carrier. *J Endod* 2008; 34 (9): 1119-1123).

Gianina Iovan

HIPOGLICEMIILE SEVERE LA COPILUL ȘI ADOLESCENTUL CU DIABET ZAHARAT DE TIP 1

Adriana Cosmescu, Doina Felea, Silvia Mătășaru
Universitatea de Medicina și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină
Disciplina Medicină de Familie

SEVERE HYPOGLYCEMIA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS SUFFERING FROM TYPE 1 DIABETES MELLITUS (Abstract): Hypoglycemia is the main fear of diabetic children and their parents. Severe hypoglycemia and diabetes ketoacidosis are medical emergencies that concern a patient's life prognosis. **Aim:** To determine the rate of occurrence of severe hypoglycemia and identification of the latter's causes. **Material and method:** The study was carried out on a group of 84 children and adolescents suffering from type 1 diabetes, whom were investigated to determine the rate of occurrence of severe hypoglycemia episodes in the last 12 months, to identify their risk factors and to try to establish a relation between the onset of hypoglycemia and certain parameters like age, duration of disease, insulin therapy, metabolic control. **Results:** 23 of the 84 patients reported at least one severe hypoglycemia in the last 12 months. 47% of the cases of hypoglycemia were caused by the patient's failure to observe the meal timetable, which led to delays in the carbohydrates intake, 19% were due to a high physical effort and 14% by excessive insulin administration. Most of the patients with severe hypoglycemia, that is 20 of 23, were on a multiple insulin injection treatment. As concerns the blood sugar balance, the mean Hb A1c values were between 6.4% and 9.1%, the severe hypoglycemia episodes occurred both in patients with very good metabolic control and in those with poor blood sugar balance. **Conclusions:** Severe hypoglycemia occurred in 27.3% of the children and adolescents suffering from type 1 diabetes, the most frequent cause revealed by this study being the delay in the carbohydrates intake. The prevention of this acute metabolic complication by a continuous medical education of diabetic patients is essential. **Key words:** CHILDREN, TYPE 1 DIABETES, SEVERE HYPOGLYCEMIA

Pe lângă complicațiile degenerative, evoluția diabetului zaharat de tip 1 este grevată de apariția complicațiilor metabolice acute. Este vorba de hipoglicemia severă și cetoacidoza diabetică, urgențe terapeutice care pun în joc prognosticul vital al pacientului (1). În fața unui pacient diabetic, aflat în stare de comă, trebuie făcut diagnosticul diferențial între o cetoacidoză severă și o comă hipoglicemică și aplicat tratamentul de urgență conform etiologiei.

Scopul acestei lucrări a fost determinarea frecvenței hipoglicemiilor severe la

copiii și adolescenții diabetici aflați în evidența cabinetului de Diabetologie Pediatrică din cadrul Ambulatoriului de Specialitate al Spitalului "Sf. Spiridon" din Iași.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul s-a efectuat în intervalul 01.09.2006 - 31.08.2007 pe un lot de 84 de copii și adolescenți cu diabet zaharat de tip 1 la care s-a apreciat rata episoadelor hipoglicemice severe, s-au identificat unii dintre factorii de risc și s-a încercat stabilirea unei relații între apariția hipoglicemiilor și unii

parametri precum vârsta, vechimea diabetului, schema de insulinoterapie, gradul de control metabolic. Am considerat hipoglicemie severă acel episod hipoglicemic în care pacientul a prezentat manifestări neurologice severe (stare confuzională, deficite motorii, convulsii, comă) și a necesitat intervenția unei alte persoane (pentru a i se efectua injecția de glucagon sau administrarea i.v. de glucoză hipertonică).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Lotul de studiu a fost format din 48 de băieți (57,14%) și 36 de fete (42,85%), remarcându-se o preponderență a sexului masculin. În ce privește mediul de proveniență, 44 de pacienți (52,3%) proveneau din mediul urban și 40 din mediul rural (47,6%), observându-se o distribuție asemănătoare între cele două medii.

Referitor la distribuția pacienților după vârstă la începutul studiului:

- 4 copii diabetici aveau vârsta până în 3 ani (între 1 an și 7 luni și 3 ani)
- 7 cazuri aveau vârsta între 4-6 ani
- la 18 pacienți vârsta era între 7-10 ani
- 18 cazuri aveau între 11-14 ani
- ≥ 15 ani aveau 37 de pacienți.

Se observă din aceste date că aproape jumătate dintre pacienți (44,04%) aveau vârsta peste 15 ani (fig. 1).

În ce privește durata de evoluție a bolii, aceasta era cuprinsă între 3 luni și 5 ani la 58 de cazuri (69,04%), între 6 și 10 ani la 17 copii și adolescenți diabetici (20,2%) și doar în 9 cazuri (10,7%) vechimea diabetului era mai mare de 10 ani (fig. 2).

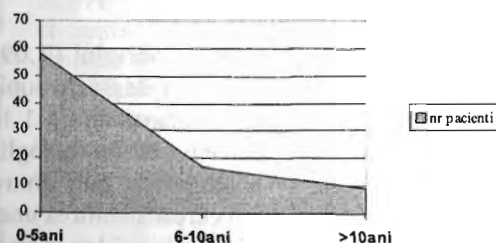


Fig. 2. Distribuția după durata de evoluție a bolii

Pe parcursul celor 12 luni de urmărire, 23 din cei 84 de pacienți (27,3%) au raportat cel puțin o hipoglicemie severă (HS). Dintre aceștia, 17 erau băieți și 6 fete, remarcându-se preponderența hipoglicemiilor severe la sexul masculin (fig. 3).

Într-un studiu efectuat pe o perioadă de 18 luni pe un lot de 142 de copii și adolescenți cu diabet zaharat de tip 1, Wysocki et al. au raportat o frecvență de 41% a hipoglicemiilor severe (2) în timp ce Rewers et al. au găsit o frecvență de 19% (3).

Din punct de vedere clinic, toți pacienții au prezentat semne de neuroglicopenie, de la stare confuzională, incoerență în vorbire, până la pierderea stării de conștiență, însoțită sau nu de convulsii.

Anamneza nu a relevat cauza favorizantă a hipoglicemiilor severe în toate situațiile. Dintre cauzele identificate amintim: întârzierea aportului glucidic la 10 pacienți, efort fizic intens fără aport suplimentar de glucide în 4 cazuri și doză prea mare de insulină la 3 pacienți. Shehadeh et al. au demonstrat că în 44% din cazuri, episoadele hipoglicemice severe au fost cauzate de întârzierea meselor sau a gustărilor (4).

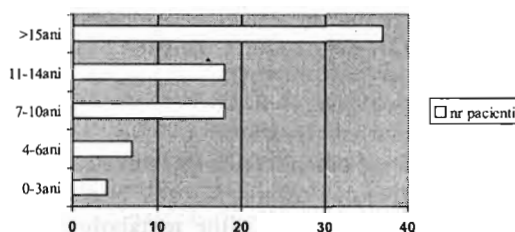


Fig. 1. Distribuția după vârstă

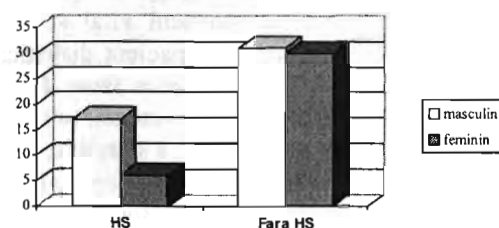


Fig. 3. Frecvența hipoglicemiilor severe

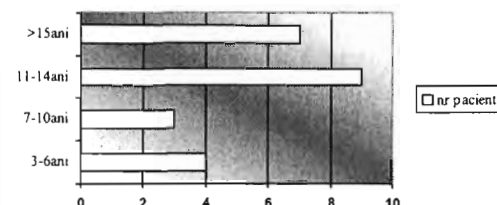


Fig. 4. Distribuția pacienților cu HS în funcție de vârstă

Ca factori adiționali de risc menționăm prezența tulburărilor psihologice în 3 cazuri și condiții socio-economice precare la 2 pacienți.

Vârsta copiilor și adolescenților diabetici cu hipoglicemie severă a fost cuprinsă între 3 și 18 ani cu o vârstă medie de 11,6 ani. 4 copii aveau între 3-6 ani, 3 pacienți aveau vârste între 7-10 ani, 9 cazuri aveau între 11-14 ani și ≥ 15 ani aveau 7 pacienți. Cele mai multe episoade hipoglicemice s-au întâlnit la grupa de vârstă de 11-14 ani, acesta fiind intervalul în care pacienții își asumă responsabilitatea tratamentului (fig. 4). Unii autori au găsit o corelație între vârsta mică și hipoglicemii (5) sau dimpotrivă, vârsta mai mare predispune pacientul la hipoglicemii severe (6).

Vârsta de debut a diabetului a fost între 1-3 ani la 7 cazuri, între 4-6 ani la 9 pacienți, între 7-10 ani la 3 copii și între 11-14 ani la 4 pacienți. Studii efectuate în ultimii 20 de ani au demonstrat că pacienții diagnosticați cu diabet înainte de vârsta de 5 sau 6 ani au un risc mai mare de hipoglicemii severe și de manifestări semnificative de disfuncție a creierului (7). Aceste sechele neurocognitive sunt evidențiate de modificări ale EEG și de o performanță scăzută a unor funcții cognitive incluzând tulburările de memorie și concentrare. S-ar părea că aceste tulburări apar datorită afectării hipocampului, care are rol în "consolidarea" memoriei (8).

Durata de evoluție a bolii a fost între 1-15 ani cu o medie de 5,8 ani. În 13 cazuri diabetul evolua de 1-5 ani, la 7 pacienți

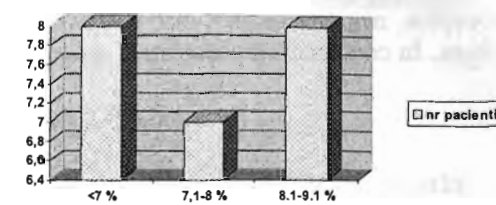


Fig. 5. Evaluarea echilibrului glicemic

vechimea bolii era de 6-10 ani și la 3 pacienți mai mare de 10 ani. Se remarcă preponderența hipoglicemiilor severe la copii și adolescenți cu durata de evoluție a bolii între 1-5 ani, spre deosebire de alte date care demonstrează o corelație pozitivă între vechimea bolii și hipoglicemii (6).

20 dintre pacienți urmau o schemă de tratament cu injecții multiple de insulină, iar 3 dintre ei o schemă de tratament convențional, fiind cunoscută relația între tratamentul intensiv și incidența hipoglicemiilor în diabetul de tip 1.

Doza zilnică de insulină a fost între 0,57 ui/kgc și 1,44 ui/kgc cu o medie de 1,06 ui/kgc/zi. 3 pacienți aveau necesarul zilnic de insulină sub 1 ui/kgc, cei mai mulți având nevoie de 1-1,1 ui/kgc/zi.

Hemoglobina glicozilată a avut valori cuprinse între 5,6% și 10,4%, valorile medii anuale fiind între 6,4% și 9,1%. Echilibrul glicemic a fost foarte bun la 8 cazuri care au avut o medie anuală a Hb A1c sub 7%, satisfăcător la 7 pacienți cu o medie anuală între 7 și 8% și precar la 8 copii și adolescenți diabetici care au avut o medie anuală între 8,1 și 9,1% (fig. 5). Deși s-a raportat frecvent legătura între un bun control glicemic și hipoglicemiile severe, în cazul nostru le-am întâlnit atât la pacienți cu media anuală sub 7% cât și la cei cu un echilibru glicemic precar.

CONCLUZII

Hipoglicemia severă este o complicație metabolică redutabilă care, pe lângă afectarea prognosticului vital, poate avea efecte

specifice, negative asupra unor funcții cognitive. În concluzie, fundamentală este prezența acestei complicații printr-o educație medicală continuă a pacienților diabetici.

BIBLIOGRAFIE

1. Miras-Mirakian P, Fimbel S, Pugeat N. Complications metaboliques aiguës du diabète. *Rev Pract* 1993; 43 (5): 621-627.
2. Wysocki T, Harris M, Maurans N et al. Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in school-aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care* 2003; 26: 1100-1105.
3. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002; 287 (19): 2511-2518.
4. Shehadeh N, Kassem J, Tchaban I et al. High incidence of hypoglycemic episodes with neurologic manifestations in children with insulin dependent diabetes mellitus. *J Ped Endocrinol Metab* 1998; 1: 183-187.
5. Danne T, Lange K, Kordonouri O. New developments in the treatment of type 1 diabetes in children. *Arch Dis Childhood* 2007; 92: 1015-1019.
6. Limbert C, Schwingshandl J, Haas J, Roth R, Borkenstein M. Severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes: frequency and associated factors. *J Diab Compl* 1993; 7 (4): 216-220.
7. Ryan CM, Becker DJ. Hypoglycemia in children with type 1 diabetes. Risk factors, cognitive function and management. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1999; 883-900.
8. Hershey T, Sillie R, Sadler M, White NH. Severe hypoglycemia and long-term spatial memory in children with type 1 diabetes mellitus: a retrospective study. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9: 740-750.

NOUTĂȚI

INTOLERANȚA LA FRUCTOZĂ LA COPIII CU DURERI ABDOMINALE

Autorii au studiat: apariția malabsorbției la fructoză la copiii cu durere abdominală cauzată de o afecțiune intestinală funcțională, dacă aportul de fructoză limitat a modificat simptomele, rolul dozei de fructoză și severitatea simptomelor rezultante. S-a efectuat testul respirator la fructoză la copii cu durere abdominală persistentă și neexplicată. Pacienții au primit 1 g, 15 g sau 45 g fructoză, iar testul respirator a fost măsurat la 3 ore după ingestie. Rezultatele testului au fost considerate pozitive când hidrogenul expirat a fost mai mare cu 20 ppm decât valoarea bazală și s-a însoțit de simptome gastro-intestinale. Dintre cei 32 pacienți incluși în studiu, nici unul dintre cei 9 care au primit 1 g de fructoză nu au avut rezultate pozitive. 3 dintre cei 10 care au primit 15 g și 8 dintre cei 13 care au primit 45 g de fructoză au avut rezultate pozitive. La toți pacienții cu rezultate pozitive s-a redus aportul de fructoză. Din grupul celor cu rezultate pozitive, 9 au prezentat o ameliorare rapidă a simptomelor gastro-intestinale. După 2 luni, toți cei 9 pacienți au continuat să se amelioreze. Autorii concluzionează că malabsorbția fructozei poate fi o problemă semnificativă la copii și că managementul aportului dietetic poate fi eficient în reducerea simptomelor gastro-intestinale (Gomara R, Halata M, Newman L et al. Fructose intolerance in children presenting with abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47 (3): 303-308).

Dana - Teodora Anton

TUBERCULOZĂ SAU SARCOIDOZĂ ?

Monica Pop¹, Ioana Ghigolea², Alina Mureșan²,
Ruxandra Răjnovanu¹, Ramona Dadu², Aurora Pui²

Universitatea de Medicină și Farmacie "I. Hațieganu" Cluj Napoca

Facultatea de Medicină

1 Disciplina de Pneumologie

2 Spitalul Clinic de Pneumologie "Leon Daniello" Cluj Napoca

TUBERCULOSIS OR SARCOIDOSIS (Abstract): tuberculosis and sarcoidosis are two different diseases with different etiology, clinical features and treatment. Both are granulomatous disease, but tuberculosis has a caseating necrosis granuloma as opposed to sarcoidosis which present noncaseating epithelioid cell granuloma. If chest radiography shows hilar lymphadenopathy and histopathological features reveal no caseating necrosis granuloma the differential diagnosis might be difficult. This is a case of abdominal adenopathy in a 39-years-old male, with a past medical history significant for pulmonary tuberculosis. The patient was admitted to the hospital for mild epigastric pain and weight loss (14 kg for the last year). The abdominal ultrasound and CT scan revealed retroperitoneal lymph node enlargement. Chest X-ray revealed bilateral hilar adenopathy and mediastinal adenopathy. After various differential diagnoses were considered, a diagnostic laparoscopy and a lymph node biopsy were performed. The pathology report showed chronic necrotizing granuloma. The case was interpreted as lymph node sarcoidosis and treated with corticosteroids (Prednisone). After one month of treatment the patient complained of dry cough, night sweats, fatigability, decreased appetite and weight loss. Pathological findings of chest radiography and CT scan with iv contrast (left upper lobe infiltrate, right lower lobe ill-defined mass, multiple small nodular opacities scattered throughout both lung fields, bilateral hilar and mediastinal adenopathy, lymph nodes near celiac trunk were enlarged) and positive acid-fast bacilli of sputum smears point to the real diagnosis of pulmonary tuberculosis and abdominal lymph nodes tuberculosis. The patient was started on a daily treatment with Isoniazid, Pyrazinamide, Ethambutol, Streptomycin, Cycloproflaxacin, Cycloserine and Prothionamide (he was allergic to Rifampin). Five months later the clinical and radiological findings were almost normal and the sputum smear for acid-fast bacilli was negative. **Key words:** TUBERCULOSIS, CASEATING NECROSIS GRANULOMA, SARCOIDOSIS, NONCASEATING EPITHELIOID CELL GRANULOMA

PREZENTAREA CAZULUI

Bărbat de 39 de ani, din mediul urban, cunoscut cu tuberculoză pulmonară tratată în 1988, recidivată și re-tratată în 1997, se internează în orașul de domiciliu, în noiembrie 2004, pentru dureri epigastrice de intensitate ușoară și scădere în greutate (14 kg într-un an). Investigațiile imagistice abdominale (ecografie și CT) au evidențiat

adenopatii retroperitoneale (fig. 1, fig. 2), ceea ce ridică suspiciunea de limfom non-Hodgkin. De menționat că pacientul are antecedente heredocolaterale pozitive pentru limfom Hodgkin (mama).

În ianuarie 2005 a continuat investigațiile într-o clinică medicală din centrul universitar Cluj-Napoca. Biochimic s-a constatat: VSH accelerat, ușoară anemie feriprivă, hipoalbuminemie și γ GT izolat cres-

cut. Radiografia toracică a pus în evidență adenopatii mediastinale și hilare bilaterale, iar ecografia abdominală adenopatii, predominant în hilul hepatic dar și interaortocav și pericaual. Aceste date imagistice sugesive pentru un proces cariokinetic cu determinări secundare regionale ganglionare, nu au fost confirmate de rezultatele markerilor tumorali specifici (CA 19-9, alfafetoproteina și HCG au fost negativi). În aceste condiții s-a practicat laparoscopia diagnostică și biopsia unui ganglion din hilul hepatic. Examenul anatomopatologic a descris aspectul histologic al unei *inflamații cro-*

nice granulomatoase necrotizante. S-a interpretat cazul ca Sarcoidoza ganglionară inițiindu-se corticoterapia, (sub protecție gastrică) cu 30 mg Prednison zilnic, în doze reduse progresiv. După o lună de tratament, însă, simptomatologia nu s-a ameliorat, iar modificările patologice radiologice nu au regresat (fig. 3, fig. 4). Este trimis în serviciul nostru pentru continuarea investigațiilor.

La momentul prezentării, în februarie 2005, urma tratament cu 15 mg Prednison zilnic și Omeran 40 mg/zi. Tabloul clinic a relevat o simptomatologie nespecifică având pe prim-plan tuse seacă intermitentă nesiste-

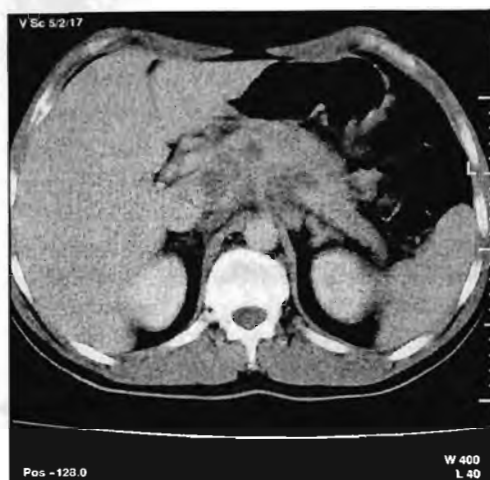


Fig. 1.

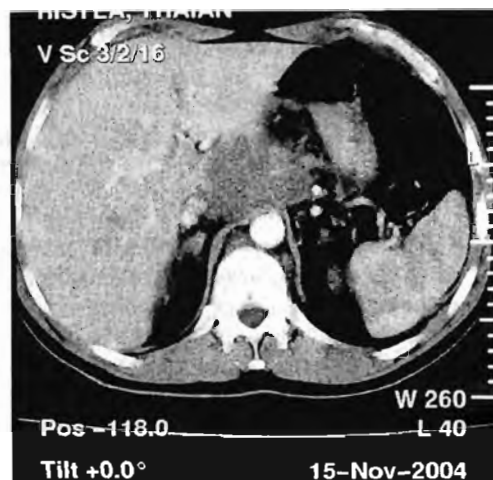


Fig. 2.

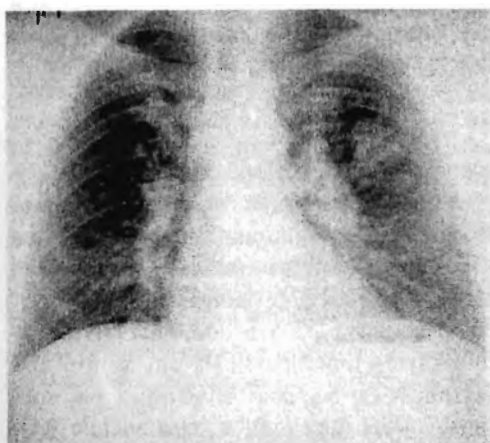


Fig. 3 Efectuată cu o lună anterior

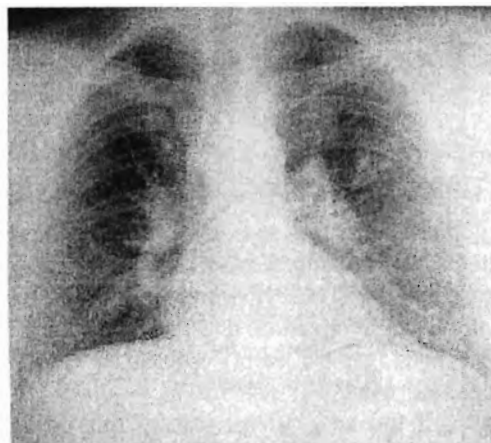


Fig. 4 Efectuată la internare

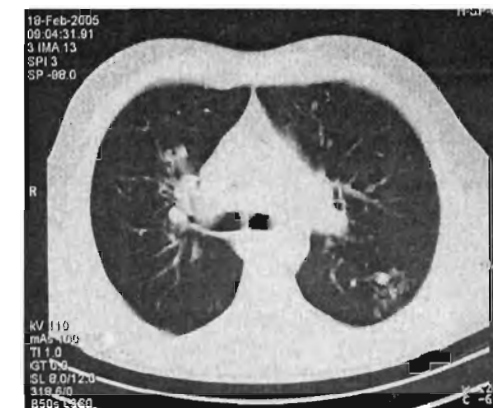


Fig. 5. Adenopatii hilare bilaterale și infiltrat LSS

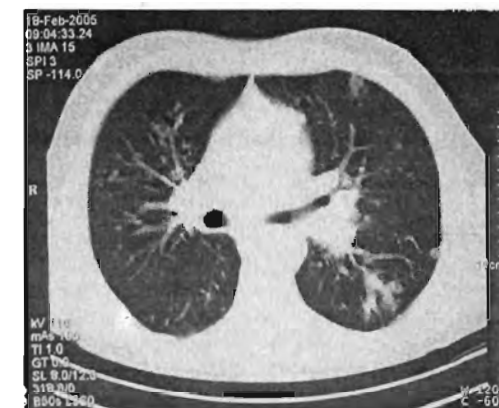


Fig. 6. Adenopatii hilare bilaterale, leziuni parenchimatoase și formațiuni nodulare subpleurale

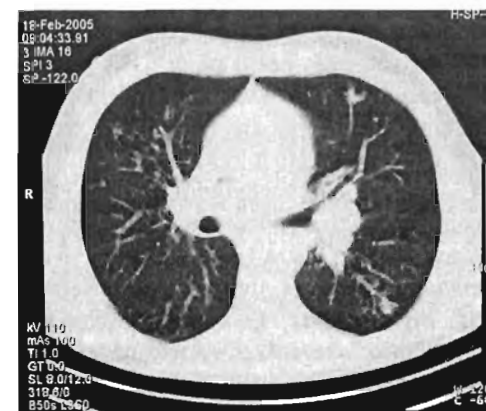


Fig. 7. Adenopatii hilare bilaterale

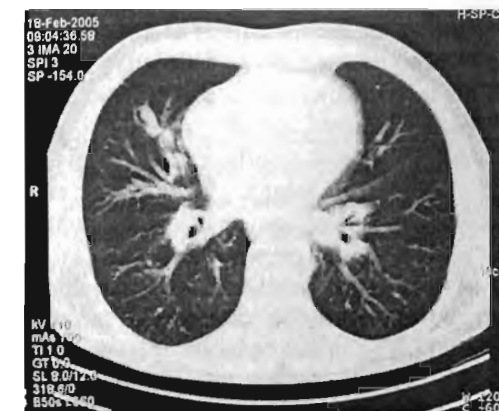


Fig. 8. Leziuni parenchimatoase LSD

matizată, transpirații profuze nocturne, asteno-adinamie, inapetență și scădere ponderală (aproximativ 20 kg/12 luni).

Obiectiv - pacient normotensiv, afebril; s-a constatat ușoară paloare muco-cutanată, torace emfizematos cu murmur vezicular înăspriț bilateral și hepatomegalie (ficat la 1,5 cm sub rebordul costal drept, consistență de organ fără sensibilitate la palpare). Probele de laborator au demonstrat prezența unui discret sindrom inflamator (VSH = 17/43 mm/h), creșterea izolată a ALAT (50 U/L), fără modificări hematologice, ale funcției renale ori cardiace.

Examenul sputei pentru BAAR este po-

zitiv; determinările imunologice au arătat valori crescute ale IgG și IgA, nivele normale ale C₃, IgM și α_1 -AT, iar ANA și ANCA negativi. Radiografiile toracice demonstrează leziuni sechelare de tuberculoză pulmonară secundară fibronodulară-infiltrativă bilateral subclavicular, hili pulmonari măriți și interstițiu difuz accentuat (fig. 3, fig. 4).

Investigațiile au fost completate cu CT toracic cu contrast i.v (fig. 5, fig. 6, fig. 7, fig. 8, fig. 9).

Aspectele imagistice concordă cu examinările anterioare însă descoperă la nivelul LSS o hipodensitate fluu conturată ce prezintă bronhogramă sugerând un infiltrat,

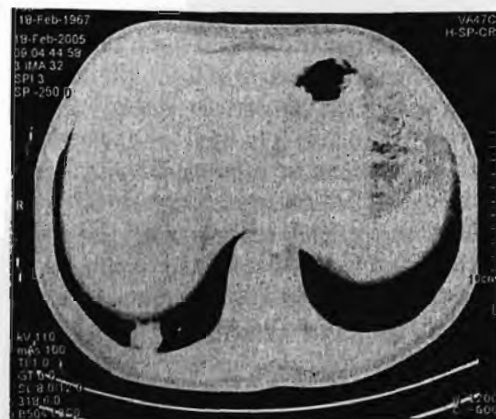


Fig. 9. Nodul subpleural drept



Fig. 10. Bloc adenopatic intraabdominal, leziuni hipodense splenice



Fig. 11. Imaginea radiologică după 5 luni de tratament antituberculos



Fig. 12. Imaginea radiologică de profil

precum și desen pulmonar accentuat prin mecanism interstițial. Sunt descrise multiple adenopatii mediastinale, adenopatie hilară stângă, hilară dreaptă, precum și adenopatii la nivelul ramificației bronșiei lobare inferioare stângi. Bazal drept este descrisă o formațiune nodulară cu contur neregulat, placată pe peretele toracic, iar la nivelul câmpilor pulmonari există multiple imagini nodulare cu dimensiuni infra și centimetrice, unele placate pe peretele toracic. De asemenea, intraabdominal, la nivelul emergenței trunchiului celiac, este

descrisă prezența unui bloc adenopatic.

S-a interpretat cazul ca și TBC pulmonară secundară fibro-cazeoasă poliulcerată bilateral, BAAR pozitiv (M), TBC secundară ganglionară abdominală.

S-a continuat corticoterapia, cu Prednison 30 mg/zi în doze progresiv descrescătoare (pentru sevraj) și s-a instituit tratament antituberculos individualizat (Isoniazidă, Pirazinamidă, Etambutol, Streptomycină, Ciprofloxacina, Cicloserină și Protonamidă), în condițiile în care pacientul prezenta alergie la Rifampicină, la care s-au

asociat medicație roborantă și simptomatică. S-a monitorizat evoluția simptomelor sub tratamentul combinat, antituberculos și corticoterapic. La interval de 5 luni s-au repetat radiografiile toracice și CT-ul toracic fiind vizibilă involuția aspectelor patologice anterioare (fig. 11, fig. 12).

Negativarea sputei pentru mycobacterii, rezultatele normale biochimice și regresia leziunilor radiologice (cu imagistica cvasinormală), după 5 luni de terapie, fac dovada tratamentului adecvat. S-a recomandat continuarea tratamentului antituberculos și urmărirea atentă a evoluției bolii.

DISCUȚII

Diagnosticul diferențial între tuberculoză și sarcoidoză poate fi o provocare (1). Prezentarea acestui caz de tuberculoză pulmonară secundară reactivată, cu implicații și la nivel abdominal, vine să sublinieze potențialul disimulativ al acestei boli și să remarce dificultatea și complexitatea diagnosticului diferențial cu restul bolilor granulomatoase. Simptomatologia nespecifică, intricată, precum și gradul înalt de suspiciune sunt elemente deloc de neglijat în stabilirea diagnosticului pozitiv (2).

Este posibil, în același timp, ca tuberculoza și sarcoidoza să coexiste (1) la unul și același pacient, impunând aprecierea atentă a contribuției și importanței fiecărei boli în parte. Nu este facilă excluderea sarcoidozei la pacienții cu tuberculoză (3).

Acest caz ridică întrebări privind relația dintre sarcoidoză și tuberculoză. A fost o tuberculoză ganglionară (toraco-abdominală) și pulmonară recidivată cu aspecte histopatologice de granulom necazeificant sau a fost sarcoidoza ganglionară peste care s-a suprapus o tuberculoză în contextul imunosupresiei medicamentoase și a antecedentelor

telor pacientului (4) ?

Deși etiopatogeneza sarcoidozei rămâne necunoscută, specialiștii în domeniu susțin ipoteza unui răspuns imun alterat la anumiți agenți cauzatori la indivizii cu predispoziție genetică (5). O multitudine de studii au explorat rolul inițiator al mycobacteriilor (6). Dovadă stau asemănările dintre leziunile histologice caracteristice, de inflamație granulomatoasă necrotizantă care se regăsește în tabloul ambelor afecțiuni (7), acesta regăsindu-se și în cazul pacientului prezentat. Toate aceste date au dus la postularea ipotezei etiologiei mycobacteriene a sarcoidozei. De asemenea este complet plauzibilă ipoteza suprapunerii tuberculozei peste sarcoidoză (9), datorită ineficienței mecanismelor de apărare imună.

CONCLUZII

La pacienții cu afectare pulmonară ne caracteristică trebuie sistematic căutată o posibilă etiologie specifică a tabloului clinico-radiologic.

În formele oligosimptomatice ale tuberculozei sau în cazurile cu limfadenopatii multiple de etiologie incertă proba terapeutică poate transforma suspiciunea în diagnostic de certitudine.

În cazul ambelor boli urmărirea clinico-radiologică și reconsiderarea terapiei sunt necesare.

PARTICULARITATEA CAZULUI

Pacientul prezintă a doua recidivă de tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic și tuberculoză secundară ganglionară abdominală în condițiile în care nu s-au putut evidenția nici în trecut, nici la internarea actuală, prezența unor factori de risc care să modifice terenul imun al gazdei (HIV negativ).

BIBLIOGRAFIE

1. Wong CF, Wong PC, Lee J. A case of concomitant tuberculosis and sarcoidosis with mycobacterial DNA present in the sarcoid lesion. *Chest* 1998; 114: 626-629.
2. Pallen M. Mycobacteria and sarcoidosis. Mycobacterium tuberculosis an unlikely culprit. *BMJ* 1993; 306 (6887): 1270-1271.
3. Ewan LSN, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2004; 453: 258-263.
4. Litinsky I, Elkayam O, Flusser G, Segal R, Yaron M, Caspi D. Sarcoidosis: TB or not TB? *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 385-386.
5. Collins FM. Mycobacterial disease, immunosuppression, and acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2 (4): 324-333.
6. Scadding JG. Tuberculosis in the etiology of sarcoidosis. *BMJ* 1960; 2: 1917.
7. Giotaki HA, Stefanou DG. Biopsy-documented tuberculous pleural effusion in a patient with biopsy-proven sarcoidosis. *Respiration* 1988; 54: 193-196.
8. Ridgway HA, Ryan TJ. Is micropapular sarcoidosis tuberculosis? *J R Soc Med* 1981; 74 (2): 140-144.
9. Sutherland I. Mycobacteria and sarcoidosis. BCG ineffective against sarcoidosis. *BMJ* 1993; 306 (6887): 1270-1271.

NOUTĂȚI

TESTELE HEPATICE ȘI HEMOGLOBINA PREOPERATORIE SUNT FACTORI DE PREDICȚIE A COMPLICAȚIILOR DUPĂ DUODENO-PANCREATECTOMIA CEFALICĂ

Studiul autorilor de la Stritch School of Medicine, Loyola University Chicago, pleacă de la analize mai vechi din literatură, conform cărora unele teste biologice preoperatorii pot fi factori de predicție pentru apariția complicațiilor după duodenopancreatectomia cefalică (DPC). După cum se știe această intervenție este una dintre cele mai laborioase operații abdominale și se asociază, chiar și în prezent, cu o rată a morbidității postoperatorii de peste 30%. Există numeroase studii în literatură care au încercat să găsească factorii de risc pentru complicațiile postoperatorii; astfel, clasic se consideră că prezența canalului hepatic și ductului Wirsung nedilatate se asociază cu un risc crescut de fistulă postoperatorie biliară, respectiv, pancreatică. De asemenea, a fost demonstrat că pancreasul „soft” este factor de risc în producerea fistulei pancreatice. Toți parametrii menționați sunt însă morfologici și unii sunt disponibili doar intraoperator (pancreasul „soft”). Lucrarea autorilor americani își propune să stabilească o corelație între probele de laborator și apariția complicațiilor postoperatorii pentru un management adecvat al cazurilor; astfel, pe o statistică impresionantă, de 452 pacienți la care s-a practicat DPC, autorii au constatat că la 64% (N=289) evoluția postoperatorie a fost simplă. În lotul pacienților care au dezvoltat complicații postoperatorii analiza univariată a constatat că nivelul seric al ASAT și al fosfatazei alcaline a fost normal sau scăzut. Analiza multivariată a confirmat nivelurile reduse ale fosfatazei alcaline ca factor de risc pentru morbiditatea postoperatorie. De asemenea, analiza multivariată a evidențiat anemia preoperatorie ca factor de risc pentru complicațiile postoperatorii. Recomandarea autorilor este de a evalua atent pacienții anemici și cu probe hepatice normale, cu posibilitatea efectuării unei intervenții paleative sau a unor intervenții seriate (Hughes C, Hurtuk MG, Rychlik K, Shoup M, Aranha GV. Preoperative liver function tests and hemoglobin will predict complications following pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2008 Sep 12. Epub ahead of print).

R. Moldovanu

PARTIAL INFECTION OF THE AORTO-UNI(BI)FEMORAL GRAFT PARTIAL CONSERVATION AND REPLACEMENT WITH AUTOLOGOUS MATERIAL. IS IT A REALITY?

R.F. Popa¹, Cristina Popa², Ioana Grigoraș³, Khawaja Zaib¹,Ahmad Raza¹, Genoveva Baroi¹, Viviana Aursulesei⁴

"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iași

"St. Spiridon" Emergency County Clinical Hospital Iași

1. Department of Vascular Surgery

4. Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery

3. Department of Anesthesiology

4. Department of Cardiology

PARTIAL INFECTION OF THE AORTO-UNI(BI)FEMORAL GRAFT PARTIAL CONSERVATION AND REPLACEMENT WITH AUTOLOGOUS MATERIAL. IS IT A REALITY (Abstract): The infection of the aorto-uni(bi)femoral graft is a serious complication, associated with high morbidity and mortality rates - severe implications on the vital prognosis (haemorrhage, sepsis) or of the peripheral vascularisation. Frequently, the infections of aorto-uni (bi) femoral grafts first appear at the level of the distal anastomosis, in Scarpa's triangle. **Material and methods:** We are going to discuss a number of 6 cases of localised unilateral infection, situated in Scarpa's triangle. The infections appeared either during the first 3 months after the initial implantation of the graft, or later on (2 cases), after 2 and 5 years, respectively. The cases span over a period of 10 years covering a total number of 226 patients with aorto-uni(bi)lateral grafts. Our treatment of choice was to use autologous material, namely the superficial femoral vein, as replacement for the partially infected graft, which was harvested and placed in the iliac position during the same procedure. The surgical intervention was divided into an aseptic time, which involved harvesting the autologous conduit (superficial femoral vein), the proximal anastomosis between the non-contaminated portion of the graft and the venous graft, followed by closure; next, there was a septic time, that included entering the infected wound, extracting the contaminated segment of the graft and distal anastomosis between the femoral vein graft and the receptive artery. In five of the cases the venous conduit was passed through the same anatomical space from where the graft was extracted; in one case it was passed through the obturator channel and anastomosed to the superficial femoral artery at a lower level. The patients received pre- and postoperative intravenous antibiotics in accordance to the cultures taken from the infected wound, up to a period of 2-3 weeks, followed by another 3 weeks of oral antibiotics after discharge. **Results:** All the patients survived the intervention. Postoperatively oedema of the lower leg and thigh was observed in all of the patients, similar to that appearing in deep venous thrombosis, and required treatment with low molecular weight heparin and long term oral anticoagulation with antivitamin K products. Patients were monitored postoperatively at intervals of one, three and six months followed by two annual check-ups. Biological tests and colour Duplex scans showed no signs of recurrent infection. **Conclusions:** Localized partial graft infections are a reality, confirmed by clinical, biological, ultrasound examinations, intra-operative explorations and postoperative results achieved by selective surgical resection. Infectious reoccurrence was not observed during the period of study. **Key words:** AORTO-UNI(BI)FEMORAL BYPASS, AORTO-ILIAC DISEASE, INFECTION OF AORTIC GRAFT, AUTOLOGOUS MATERIAL, FEMORAL VEIN GRAFT

Synthetic graft infections in aorto-uni (bi)femoral bypass have been recorded to have high mortality and morbidity rates (major amputation rate 7-25% (1)), with surgical treatment involving, as a rule, complete resection of the prosthesis (infected foreign body) and painstakingly elaborate surgical intervention for revascularisation.

There are multiple surgical treatment models in aorto-uni (bi) femoral graft infections, such as (2):

1. Simple resection of the prosthesis – eventually followed by amputation – is the most unpleasant situation with a very high rate of major amputation.

2. Resection of the infected prosthesis associated with an extra-anatomical bypass performed either simultaneously or afterwards.

3. „In situ” graft resection through:
 - a new synthetic prosthesis – a situation with an unpredictable outcome, carrying a high morbidity and mortality rate in itself.

- Autologous material harvested from the patient and used to replace the prosthesis (in situ technique).

- Cryopreserved homografts.

4. Partial conservation of the prosthesis and replacement of the infected part with autologous material (superficial femoral vein, greater saphenous vein). We used this last technique in several cases.

MATERIAL AND METHODS

Immediate graft infections are considered to be those appearing in the first 3 months after the surgical implant. We recorded several cases of surgical site infections (SSI), with superficial necrosis that did not extend beyond the femoral lymph nodes (16 cases). The superficial infections manifested through lymphoragia, local oedema and positive cultures.

Microbial cultures attained from swabs

TABLE I
Bacteria cultures in immediate infections

Bacteria	Nr. Cases(14)	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	37,5%
<i>Acinetobacter</i>	3	19,5%
<i>Escherichia coli</i>	2	12,5%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	12,5%
<i>Klebsiella</i>	1	6,25%

of wound secretions showed the presence of the following bacteria (tab. I).

In 2 cases, all cultures were negative, including those acquired intraoperatively (periprosthetic biofilm and segments of infected prosthesis).

Superficial surgical site infections (SSI) were successfully treated by daily dressings, excision and debridement of the wound, specific antibiotics therapy and finally secondary wound closure.

The debut of the 4 cases (aorto-uni(bi) femoral bypasses for peripheral revascularisation) considered as being partial graft infections, was similar to the cases of superficial SSI. Two of the cases included new interventions after the initial implant – one for evacuation of a postoperative haematoma and the other for revision of the distal anastomosis (tab. II).

Immediate infection of the graft

We considered four cases as being immediate postoperative infections of the graft (they appeared within the first three months following the surgical implant).

Signs of graft infection appeared in all of the cases as local inflammation, lymphoragia – atonic surgical wound. Wound swab cultures were initially negative but, after the first week of daily dressings, they turned into positive. Two of the cases presented did not turn up any positive cultures, not even those obtained intraoperatively (taken from the periprosthetic biofilm and infected graft segments); after two weeks of daily dressings there was no sign of healing, but

TABLE II
Clinical presentation of patients when the infection was supposed to exist, the type of revascularisation and the number of months from previous operation

Clinical presentation (6 patients)	Nr. Cases (6)	Aorto-uniF	Aorto-biF	No of months
Wound dehiscence	4	2	2	< 3 mo
Abces groin and celulitis	1		1	24 mo
Cutaneus fistula	1	1		60 mo

greater wound dehiscence and fistulous tract formation (periprosthetic-cutaneous).

The decision for a new intervention was taken considering the clinical data, the positive cultures (when available) and colour Duplex examinations, which advocated partial graft infection with the presence of a periprosthetic biofilm localised on an isolated segment of the graft.

The solution chosen in the case of an infected aorto-uni(bi)femoral graft is the use of reversed superficial femoral vein in an aorto-femoral position, replacing the infected graft, either partially or entirely.

In this specific case (considering partial infection of the graft), the surgical approach consisted of a first aseptic time and a second septic time.

Aseptic time: includes harvesting the superficial femoral vein from the same thigh on the side where partial graft infection has been demonstrated, (infected wound was already isolated so as not to contaminate), followed by closure of the surgical wound and leaving a Redon aspiration drainage tube.

Next, by an abdominal incision (trans-peritoneal or a retroperitoneal approach), we discovered the iliac portion of the graft for proximal end-to-end anastomosis (creating thus a composite graft) between the inversed superficial femoral vein and the uncontaminated part of the graft... In the first two cases there was chosen a trans-peritoneal approach to discover the iliac part of the uncontaminated graft, while in the other four cases it was preferred a retroperitoneal approach on the affected side. Each time, dissection was carried out as

close as possible to the level of the graft bifurcation so as to assure utilisation of an uncontaminated portion of the graft.

After the closure of abdominal wound (either trans-peritoneal or retroperitoneal approach) the venous graft is in a superficial situation by doing a small incision external to Scarpa wound infection.

Septic time: After the superficialisation of the venous graft, external to Scarpa's incision (which have dehiscence) and closure of the abdominal incision, the second surgical septic time was to be initiated. This involved the extraction of the infected graft and its replacement with the venous graft – autologous material.

There is a small period of time during the intervention which maybe considered as being at the limit between aseptic and septic time, and it is mainly a „blind” manoeuvre – it involves the extraction of the distal segment of the graft after the dissection in Scarpa's triangle has been carried out. We have not encountered any incidents during this manoeuvre, but supposing that the distal portion of the synthetic graft were to be well fixed into the surrounding fibrous tissue (close to the iliac external vein), its extraction could be quite challenging.

Harvesting the vein, resection of the graft and „in situ” reconstruction were carried out during the same surgical time.

In one case, along with the composite bypass intervention, a further distal popliteal extension was carried out using the greater saphenous vein as an „in situ” bypass. Reconstruction of the distal femoral anastomosis required the implant of the



Fig. 1. AngioRMN lateral view of the aorta; We see both iliac arteries on the right side and anterior the vein graft which pass the obturator channel

venous(femoral vein) graft into the deep femoral artery and further vein-popliteal bypass with the greater saphenous vein „in situ”.

In another case, the venous graft was required to pass through the obturator channel because the distal anastomosis was performed on the superficial femoral artery, (in Scarpa was possible only the extraction of the infected graft) (fig. 1).

Tardive infections

These were diagnosed in 2 patients; in both cases, the infection was isolated in Scarpa's triangle. Five years earlier, one of the patients had undergone an aorto-femoral bypass on the left side and profundo-plasty on the right. Postoperative evolution had been favourable for the last five years, with ABI of 0.92. One month after the last

specialized medical review, the patient returns with fistulous tract in the region of Scarpa's triangle, with purulent secretions. Repeated swab cultures were negative for any microbial flora. On Duplex examination, a fistulous tract is confirmed between the periprosthetic biofilm and the skin.

The new surgical intervention involved partial resection of the infected synthetic graft up to the level of the common iliac artery and the creation of the composite bypass of prosthesis and inversed superficial femoral vein.

Next, there followed a trans-peritoneal approach to discover the uncontaminated synthetic graft. An end-to-end anastomosis was carried out between the synthetic graft and the autologous vein graft. The venous graft was passed retroperitoneal and extracted superficially and externally, away from the fistulous tract (similar as in cases of extra-anatomical bypass). Further on, the retroperitoneal cavity was drained and the abdomen was closed in anatomical plans, after which it was undertaken the dissection of the infected prosthesis. The distal portion of the infected graft was extracted from Scarpa's triangle.

The venous graft was tunnelled into the femoral position and the distal anastomosis (termino-lateral) was carried out between the autologous vein graft and the receptive artery (deep femoral artery). Postoperative evolution was favourable, with patient being discharged on the 10th postoperative day without any complications (oedema of the thigh, lower leg, and fistula). In the second case the abdominal approach was retroperitoneal.

The time between the initial implant (aorto-femoral bypass) and graft infection was 2 and 5 years, respectively.

RESULTS

All the patients survived the surgery and the postoperative evolution was favourable.

All cases presented postoperative lower leg and thigh oedema, similar to that of deep venous thrombosis, requiring low molecular weight heparin administration, during the first 3-4 days; in addition, oral anti-coagulants were administered, with the interruption of injectable treatment. Chronic antivitamin K treatment was also necessary since the patient still had a portion of synthetic graft. All throughout the duration of the hospital recovery, the patient received specific intravenous antibiotics therapy (when cultures were positive), or second generation cephalosporin; all patients continued oral antibiotics therapy at home, for another 3 or 4 weeks after discharge (3,4,5,6).

Postoperative checkups were performed at one, three and six months, followed by bi-annual consultations. There were noticed no signs of recurrent infection clinically, biologically or by colour Duplex examinations. None of the patients suffered any major amputations. We measured the ankle-brachial index (ABI) that grew considerably as compared to the pre-intervention values, up to 0,9 and even 1.

DISCUSSIONS

Graft infections are a disastrous complication in vascular surgery with a high morbidity and mortality rate. Surgical success is difficult to obtain in these cases and can be a tough task for any vascular surgeon. Local therapy with antibiotics is not sufficient and is indicated in high-risk patients and where the infection seems to be localised (1,7).

In the early years of aortic surgery, complete resection of the infected graft with ligation of the aorta and extra anatomical reconstruction or amputation was considered the standard treatment; the morbidity and mortality rate was still highly unacceptable (1,8) and therefore the need for developing new procedures to achieve limb salvage and improving the vital prognosis

was started.

An extra anatomic by pass (axilo-femoral by pass) after the graft excision is the well known way to resolve the infrarenal prosthetic infection (1). The morbidity and mortality remains quite high (1,8). The utilisation of impregnated Dacron grafts, with rifampicin-bonded prosthesis seems to be favourable apart these cases were the MRSA infection is present (9,10,11). The major advantage of the femoral veins is its high resistance to infection. With this autologous graft the re-infection was zero, like Clagett et al. reported (12). However, re-infection has been reported with *P. aeruginosa* and MRSA. In our service 2 patients had infection with *P. aeruginosa* and one with MRSA and all recovered without any problem. The excision of all necrotic tissue gave this operation a good chance of recovery. The in situ reconstruction with femoral vein was introduced to avoid the extra anatomic graft infection and failure, aortic stump rupture and sudden death (13).

All the patients who presented graft infection initially underwent elective surgical revascularisation. No correlation was discovered concerning postoperative complications with the surgical wound. The diagnosis of graft infection was confirmed by positive cultures, colour duplex scanning and intraoperative findings – the presence of a periprosthetic biofilm and the absence of secondary fibrosis incorporating the graft with the surrounding tissue. We have had a relatively high rate of surgical site infections in the inguinal region in the group of patients included in our study (16 immediate infections, from which four were deep infections which affected the graft and two cases of tardive infections with contamination of the graft). Infection rates are closely related to the operative complications (prolonged ICU stay), redo operations, the infection of the lymph nodes, in patients with advanced ischemia and distal trophic

lesions. Postoperative check-ups have demonstrated that tardive graft infections are rare as compared to those appearing soon after the initial implant of the graft. Although most of the infections would initially appear to have lower virulence and are therefore treated conservatively with local measures, our study has shown that a part of those infections can develop into a dangerous situation (14). Several authors described different methods of *in situ* reconstruction. The use of the greater saphenous vein has been abandoned due to poor patency in the long term. Some studies report failure rates of 60% Intimal hyperplasia also seems to be important in these small vein grafts. Considering cryopreservation, the use of homografts is possible when there is a lack of vein graft (5,14,15, 16). In our service the treatment of aortic graft infections, is based on the partial or complete excision of the contaminated graft, and its replacement with autologous material. Preoperative confirmation of localised partially infected grafts is difficult to appreciate, especially in peripheral locations and is of approximate accuracy, at best.

Proper assessment of graft infection can only be estimated intraoperatively.

Therefore, in our cases, initial transperitoneal and after that retroperitoneal approach, at a distance from the contaminated wound showed the graft as being completely integrated in the fibrous tissue; the absence of oedema or periprosthetic biofilm which demonstrate that this segment is uncontaminated.

Bacteriologic exams from this level have all been negative. Isolation of the septic operating time has been essential.

Superficial femoral vein „in situ” grafts are readily available with lengths ranging from 30-35 cm and diameters of 7-14 mm (2). Synthetic grafts are much more susceptible to infection and further advancement of atherosclerotic lesions as compared to these venous grafts. The treatment of graft infection as a goal should include (6):

- survival of the patient,
- eradication of the infective cause by graft resection,
- revascularisation using a durable and safe method for limb salvage.

Local management (lavage, drainage) can be effective for superficial surgical site infections grade 1 and 2 Szilagyi (2).

Mortality rate with conservative methods still remain as high as 20 - 45% and 5 years survival is 60%(2,3,4,6).

Our 5 years survival in partial infected prosthesis is 100% for 4 patients and 2 years survival also 100% for 2 patients.

CONCLUSION

Partial infections of aorto-uni (bi) femoral grafts are a clinical reality, where the diagnosis can only be confirmed by correlating clinical, paraclinical and intraoperative findings. In our experience the majority of infected grafts in aortic position had the infection at the Scarpa's level. The duration of time leading from the diagnosis to the surgical repair has to be as short as possible, so as not to risk future complications which are difficult to overcome (septicaemia, multiple systemic organ dysfunction, etc).

The usage of autologous superficial femoral vein is a feasible surgical solution, in cases where indications have been properly established pre- and intraoperatively.

REFERENCES

1. Lawrence PF. Management of infected aortic grafts. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 783-797.
2. Rutherford RB. Infection in prosthetic vascular grafts. In: *Vascular Surgery*. 6th ed. Elsevier Saunders; 2006, 875-876, 884-892.

3. Nevelsteen A, Lacroix H, Suy R. Infrarenal aortic graft infection: *in situ* aortoiliacofemoral reconstruction with the lower extremity deep veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14: 88-92.
4. Nevelsteen A, Lacroix H, Suy R. Autogenous reconstruction with the lower extremity deep veins: an alternative treatment of prosthetic infection after reconstructive surgery for aortoiliac disease. *J Vasc Surg* 1995; 22: 129-134.
5. Nevelsteen A, Feryn T, Lacroix H, Suy R, Goffin Y. Experience with cryopreserved arterial allografts in the treatment of prosthetic graft infections. *Cardiovasc Surg* 1998; 6: 378-383.
6. Daenens K, Fourneau I, Nevelsteen A. Ten-year Experience in autogenous reconstruction with the femoral vein in the treatment of aortofemoral prosthetic infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25 (3): 240-245.
7. Hannon RJ, Wolfe JH, Mansfield AO. Aortic prosthetic infection: 50 patients treated by radical or local surgery. *Br J Surg* 1996; 83: 654-658.
8. Valentine RJ, Clagett GP. Aortic graft infections: replacement with autogenous vein. *Cardiovasc Surg* 2001; 9: 419-425.
9. Hayes PD, Nasim A, London NJ et al. *In situ* replacement of infected aortic grafts with rifampicin-bonded prostheses: the Leicester experience (1992-1998). *J Vasc Surg* 1999; 30: 92-98.
10. Earnshaw JJ. The current role of rifampicin-impregnated grafts: pragmatism versus science. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20: 409-412.
11. Young RM, Cherry KJ, Davis PM Jr et al. The results of *in situ* prosthetic replacement for infected aortic grafts. *Am J Surg* 1999; 178: 136-140.
12. Clagett GP, Bowers BL, Lopez-Viego MA et al. Creation of a neo-aortoiliac system from lower extremity deep and superficial veins. *Ann Surg* 1993; 218: 239-249.
13. Seeger JM, Wheeler JR, Gregor RT, Snyder SO, Gayle RG. Autogenous graft replacement of infected prosthetic grafts in the femoral position. *Surg* 1983; 93: 39-44.
14. Verhelst R, Lacroix H, Vraux H et al. Use of cryopreserved arterial homografts for management of infected prosthetic grafts: a multicentric study. *Ann Vasc Surg* 2000; 14: 602-607.
15. Ruotolo C, Plissonnier D, Bahnini A, Koskas F, Kieffer E. *In situ* arterial allografts: a new treatment for aortic prosthetic infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14: 102-107.
16. Vogt PR, Turina MI. Management of infected aortic grafts: development of less invasive surgery using cryopreserved homografts. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1986-199.

NOUTĂȚI

INHIBITORII FOSFOLIPAZEI A2-ASOCIATĂ LDL REDUC DEZVOLTAREA LEZIUNILOR ATEROSCLEROTICE CORONARIENE

Creșterea activității fosfolipazei A2-asociată LDL (Lp-PLA2) este asociată cu creșterea riscului patologiei cardiace. Nu este, însă, stabilit dacă Lp-PLA2 îndeplinește rolul agentului cauzativ. Wilensky et al. (2008), utilizând un model experimental de porcine cu diabet și hipercolesterolemie, au aratat că inhibarea Lp-PLA2 cu *darapladib* reduce dezvoltarea leziunilor aterosclerotice coronariene. *Darapladib* inhibă activitatea Lp-PLA2 atât în plasmă cât și la nivelul leziunilor aterosclerotice și exercită efecte antiinflamatorii la nivelul peretelui vascular, reduce suprafața și distrucția mediană a leziunilor aterosclerotice. Tratatamentul cu *darapladib* are ca rezultat reducerea numărului de leziuni aterosclerotice cu fenotip instabil. Aceste date arată că inhibarea selectivă a Lp-PLA2 reduce progresia leziunilor aterosclerotice coronariene și confirmă rolul crucial al inflamației vasculare independente de existența hipercolesterolemiei în dezvoltarea leziunilor implicate în patogeneza infarctului miocardic (Wilensky RL, Shi Y, Mohler ER et al. Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 reduces complex coronary atherosclerotic plaque development *Nat Med* 2008; 14 (10): 1059-1066).

B. Gurzu

VARIAȚIA FRECVENȚEI CARDIACE FETALE INTRAPARTUM ASOCIATĂ CREȘTERII LINIEI DE BAZĂ A T/QRS LA FETUȘII CU ACIDOZĂ

D. Nemescu. M. Onofriescu

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

Clinica I Obstetrică Ginecologie

INTRAPARTUM FETAL HEART RATE CHANGES DURING BASELINE T/QRS RISE EVENTS IN ACIDOTIC FETUSES (Abstract): Our objective was to assess the association between fetal heart rate (FHR) and the amplitude of baseline T/QRS rise events during labour in normal and acidotic fetuses. **Material and method:** Into a retrospective case-control setting, we analyzed STAN traces from acidotic ($\text{pH} < 7.05$, $n=39$) and normal fetuses ($n=33$) at birth, with baseline T/QRS rise type ST-event in fetal electrocardiogram. Mean FHR was computed over a 2-minute period associated with baseline T/QRS rise event. We described a control FHR segment, 10 minutes before first occurrence of baseline T/QRS rise event. We compared the mean FHR from ST-events, with data from control segment, in relation to the amplitude of T/QRS rise, for acidotic and normal fetuses. **Results:** We found that, during the increase in the baseline of T/QRS, the mean frequency gradually and significantly decreased. This was quick and deep in normal fetuses and small, followed by a plateau, till high T/QRS values for acidotic group. However, for high T/QRS values, both groups had similar decreased values. **Conclusion:** We conclude that changes of FHR related to increase of T/QRS baseline are less pronounced in fetuses dealing with acidosis, probably due to activation of sympathetic system. This should enable us to intervene in the appropriate manner when the fetal defenses have been activated but before there is an increased risk of long-term squeals. **Key words:** FETAL ELECTROCARDIOGRAPHY, LABOUR, FETAL ACIDOSIS, T/QRS RISE, ST EVENT

Nașterea reprezintă una din cele mai mari încercări pentru individ. Fătul trebuie să se adapteze la un mediu complet nou și în plus această tranziție este asociată cu hipoxie și acidemie.

Evaluarea stării fetale în cursul nașterii este complexă, în special datorită limitelor cardiocardiografiei (CTG) clasice: o specificitate redusă pentru hipoxie a traseelor anormale și creșterea frecvenței intervențiilor obstetricale inutile în cazul monitorizării continue (1).

Cercetările moderne au dezvoltat noi metode de evaluare fetală intrapartum. Printre acestea este și sistemul STAN, care

are la bază analiza computerizată a segmentului ST din electrocardiograma (ECG), obținută la nivelul scalpului fetal, după ruperea membranelor. Acesta are o funcție ce identifică automat modificările semnificative, iar evenimentul este anunțat prin mesajul „ST Event”. Există trei mesaje standard: „episodic T/QRS rise”, „baseline T/QRS rise” și „biphasic ST” (2).

Fătul prezintă de obicei un raport T/QRS relativ stabil în cursul nașterii. Astfel, în mod normal nu apar creșteri abrupte ale unei ST sau unde ST bifazice. Absența evenimentelor ST indică faptul că fătul controlează situația și există o balanță energie-

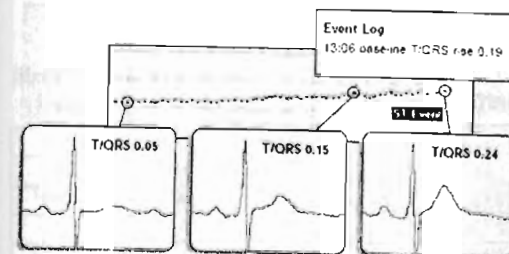


Fig. 1. Creșterea liniei de bază T/QRS

tică pozitivă la nivelul miocardului.

Creșterea liniei de bază a T/QRS (baseline T/QRS rise) este definită ca o creștere a raportului T/QRS ce durează cel puțin 10 minute și are o amplitudine mai mare de 0.05 (fig. 1). Aceasta apare în situațiile în care fătul răspunde la hipoxia persistentă printr-un metabolism anaerob. Pe măsură ce rata glicogenolizei crește, se mărește amplitudinea unei T. Unii fetuși sănătoși răspund la stress-ul din cursul travaliului printr-o creștere a liniei de bază T/QRS asociată cu un traseu CTG normal, reactiv.

Analiza ST poate fi influențată de capacitatea noastră de a înregistra o situație în care fătul se apără de hipoxie. Astfel, este posibil ca înregistrarea să pornească târziu, într-un proces hipoxic existent, când resursele fetale au fost utilizate. În această situație, raportul T/QRS poate fi constant, dar aspectul traseului CTG este întotdeauna anormal, cu pierderea reactivității și variabilității.

Astfel devine important din punct de vedere al monitorizării intrapartum identificarea fetușilor ce răspund adaptativ, la stress-ul din timpul travaliului. Din acest grup trebuie diferențiați fetușii ce sunt capabili de o compensare deplină și deci nu sunt în pericol imediat, de cei ce au probleme și utilizează resurse metabolice vitale pentru compensare sau, nu sunt capabili de o compensare adecvată. Acesta din urmă este grupul ce poate beneficia de o intervenție în timp util, când mecanismele de apărare fetală sunt activate, dar înainte ca

riscul de afectare pe termen lung să fie ridicat. Este recomandat ca identificarea fetușilor cu risc să se facă printr-o metodă de analiză computerizată, pentru a crește acuratețea și a reduce variabilitatea rezultatelor.

FCF este parametrul principal al traseului și stă la baza altor tehnici de evaluare a stării fetale ca analiza spectrală.

Astfel, obiectivul acestui studiu a fost de a testa dacă fetușii la termen, născuți cu acidoză arterială marcată la nivelul cordonului ombilical, vor prezenta diferențe din punct de vedere al FCF medii, funcție de amplitudinea variației raportului T/QRS, furnizată de funcția ST-event a sistemului STAN, față de grupul normal, fără acidoză.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am analizat înregistrările frecvenței cardiace fetale furnizate de sistemul STAN (Neovinta Medical, Molndal, Sweden) disponibile pe pagina web a producătorului (www.neovinta.com), realizate în cadrul unui studiu observațional multicentric european în perioada 2001-2005. Aceste înregistrări conțin atât date despre contextului clinic al înregistrării, cât și asupra modului de naștere și starea fetală și neonatală.

Au fost considerate eligibile pentru studiu sarcinile cu feți unici, cu naștere declanșată la o vârstă gestațională $\geq$ de 36 săptămâni complete. La naștere, nu au existat fetuși cu anomalii cardiace majore. Au fost excluse înregistrările cu o calitate redusă a semnalului electrocardiografic.

Grupurile de studiu au fost constituite funcție de valoarea pH-ului arterial, la nivelul cordonului ombilical, la naștere: grupul acidotic cu $\text{pH} < 7.05$ ($n=33$) și grupul control cu $\text{pH} \geq 7.05$ ($n=39$) (3). Datele clinice ale celor două grupuri și diferențele statistice dintre ele sunt prezentate în tabelul I.

Recomandările de interpretare a înregistrărilor STAN (2) și distribuția histogra-

TABELUL I

Date clinice asupra 33 fetești cu acidoză și 39 normali (control). Valorile sunt exprimate ca medii (interval) dacă nu este precizat altfel. p = semnificația statistică a diferenței dintre grupuri

	Fetești acidotici	Grup control	p
Vârsta gestațională, săptămâni	39,9 (38 - 42)	39,5 (36 - 42)	0,199*
Greutatea la naștere, g	3695 (2835 - 4410)	3148 (2030 - 4040)	<0,001†
Nr. operații cezariană (%)	27,3	25,6	0,876‡
Scor Apgar la 5 minute	6,2 (0 - 10)	9,1 (5 - 10)	<0,001*
pH arterial din cordon	6,92 (6,61 - 7,03)	7,13 (7,05 - 7,29)	<0,001†
Deficit bazic cordon arterial, mmol/L	12,6 (6,45 - 19,10)	6,56 (-16,50 - 13,5)	<0,001†

* ANOVA oneway test, † Two-sample t test, ‡ χ^2 test

mei amplitudinii T/QRS (delta T/QRS), au condus la clasificarea acestora, în cadrul studiului, în următoarele grupe: <0.07, 0.07 - 0.09, 0.1-0.15 și ≥0.15.

Valorile momentane ale frecvenței cardiace fetale, raportul T/QRS și modificările semnificative ale acestuia (ST event) din cadrul înregistrărilor intrapartum STAN au fost citite și analizate printr-un program dezvoltat în Matlab (MathWorks Inc., USA). Acesta identifică în cadrul înregistrării, momentele când are loc o creștere stabilă a liniei de bază T/QRS, anunțate de funcția ST-event a sistemului STAN prin mesajul „baseline T/QRS rise”. Ulterior, programul utilizează timpul indicat de funcția ST-event ca moment de referință pentru selecția a unui segment FCF de 120 secunde pentru analiză. Segmentul FCF este selectat anterior (la stânga) evenimentului ST.

Durata acestor segmente a FCF a fost astfel aleasă deoarece asigură o compatibilitate a rezultatelor cu alte studii similare (3,4); sistemul STAN folosește o fereastră de timp de aceeași mărime; rezultă un număr optim de valori momentane ale FCF; o valoare mai mare ar duce la mai multe segmente cu pierderi mari de semnal iar durata este comparabilă cu cea a fenomenelor uterine de la sfârșitul primei perioade și din perioada a 2-a a nașterii.

Sistemul STAN recunoaște variațiile amplitudinii T/QRS („baseline T/QRS rise”) prin comparare cu un segment de referință situat cu 10 minute anterior în timp. Din

aceste motive, în cadrul studiului, a fost selectat în mod automat un segment FCF de referință situat la cel puțin 10 minute distanță, folosind un algoritm particular.

Astfel, segmentul de referință al FCF este identificat la prima apariție a mesajului „baseline T/QRS rise” în înregistrarea respectivă. Dacă pe parcursul unei înregistrări STAN, există o creștere progresivă a raportului T/QRS indicat de mesajul „baseline T/QRS rise”, atunci pentru fiecare eveniment ST de acest tip este considerat ca segment de referință segmentul FCF identificat la prima apariție a evenimentului. Dacă pe parcursul unei înregistrări STAN, pentru mesajele tip „baseline T/QRS rise”, raportul T/QRS rămâne constant sau după o creștere progresivă acest raport scade, iar aceste evenimente se produc la mai mult de 10 minute distanță, sistemul calculează un nou segment de referință (fig. 2).

În cazul segmentelor FCF cu date lipsă > 5%, pentru reducerea pierderii de semnal, s-a utilizat o fereastră mobilă de 120 secunde, ce se deplasează înapoi în timp (la stânga), pe o distanță de maxim 180 secunde, până ce se obține un segment FCF cu calitate adecvată. S-a calculat valoarea medie a FCF pe segmentele astfel selectate.

Variația longitudinală a FCF a fost comparată utilizând analiza varianței (Levene) și testul Student t pentru grupuri independente, unde factorul de grupare (acidotic sau control) a fost variabilă independentă. Distribuția normală a datelor a fost ana-

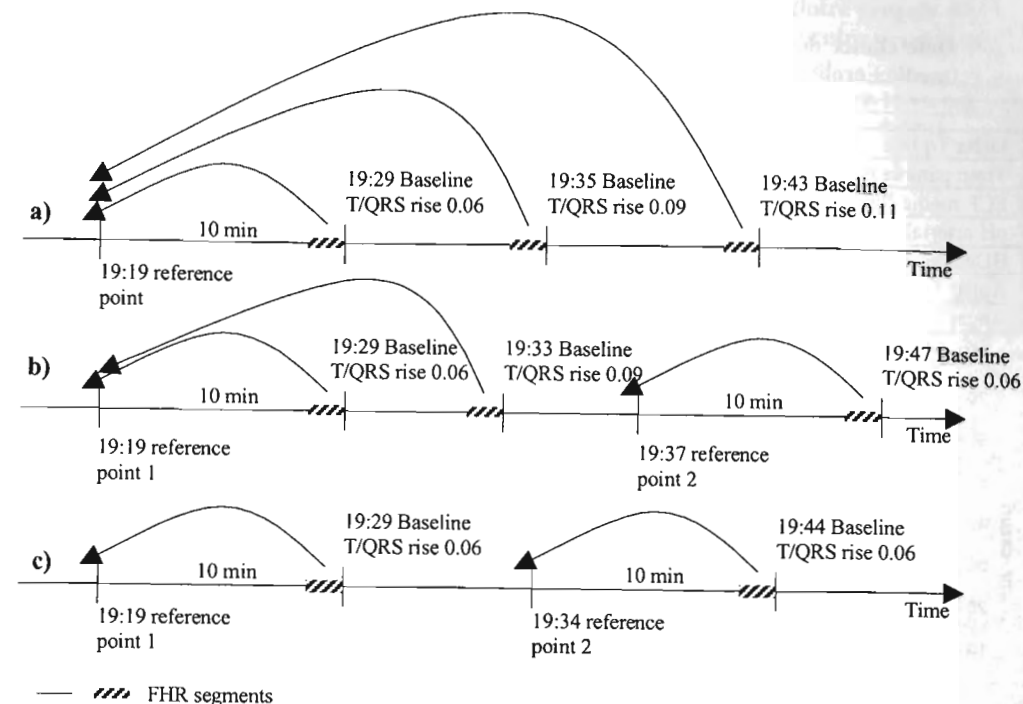


Fig. 2. Alegerea segmentului de referință: a) un singur segment inițial în cazul unei creșteri progresive a raportului T/QRS; b) și c) schimbarea segmentului de referință dacă raportul T/QRS scade sau se menține constant, iar evenimentele se produc la mai mult de 10 minute distanță

lizată prin testul Kolmogorov-Smirnov, iar unde a fost cazul datele au fost transformate prin logaritmare pentru analiza statistică.

Datele clinice au fost analizate folosind testul t Student, ANOVA sau $\div 2$ în funcție de situație. Rezultatele sunt exprimate ca medie $\pm$ eroare standard sau medie (interval de variație), iar $p < 0.05$ a fost considerat semnificativ. Analiza statistică a fost realizată cu programul SPSS 12.0 for Windows (LEAD Technologies).

REZULTATE

Programul realizat în Matlab a identificat 82 de înregistrări intrapartum STAN cu 296 evenimente tip „baseline T/QRS rise”. În final, prin excluderea segmentelor FCF cu o pierdere de semnal > 5%, au rezultat 242 evenimente (81.8%), provenind tot de la 82 înregistrări STAN. Deci, prin

această metodă nu au fost eliminate înregistrări, ci numai anumite evenimente ST din cadrul acestora. Din tabelul II rezultă că segmentele eliminate sunt mai apropiate de sfârșitul înregistrărilor STAN (pierderea de semnal este mai mare în perioada a 2-a nașterii) și au o valoare medie a FCF mai redusă. Totuși, și cel mai important, nu există diferențe din punct de vedere al variației medii a raportului T/QRS (delta) și a parametrilor de apreciere a statusului fetal (scor Apgar la 1 și 5 minute, pH-ul și deficitul bazic de la nivelul arterei ombilicale).

După eliminarea datelor incomplete sau a segmentelor FCF cu pierdere mare de semnal, au fost disponibile pentru studiu 72 de cazuri. Grupul cu acidoză la naștere (pH arterial < 7.05, $n=39$) a prezentat 116 evenimente STAN, pentru care sistemul a selectat 64 segmente de referință, iar grupul

D. Nemescu, M. Onofriescu

TABELUL II

Date clinice de la grupurile de segmente FCF cu pierdere de semnal $\leq 5\%$ și $> 5\%$ (medie $\pm$ eroare standard). p = diferența statistică dintre grupuri, testul t Student

	Pierdere semnal $\leq 5\%$ (n=242)	Pierdere semnal $> 5\%$ (n=54)	p
Delta T/QRS	0.094 $\pm$ 0.003	0.105 $\pm$ 0.006	0.141
Timp până la naștere (s)	3996 $\pm$ 397	1161 $\pm$ 342	0.000
FCF medie (bpm)	129.6 $\pm$ 1.5	121.9 $\pm$ 3.8	0.036
pH arterial	7.01 $\pm$ 0.008	7.01 $\pm$ 0.019	0.864
BDecf arterial	10.4 $\pm$ 0.4	9.8 $\pm$ 0.8	0.476
Apgar 1 min	5.1 $\pm$ 0.2	5.8 $\pm$ 0.4	0.081
Apgar 5 min	7.3 $\pm$ 0.2	7.9 $\pm$ 0.3	0.073

BDecf = Deficit bazic cordon arterial, mmol/L

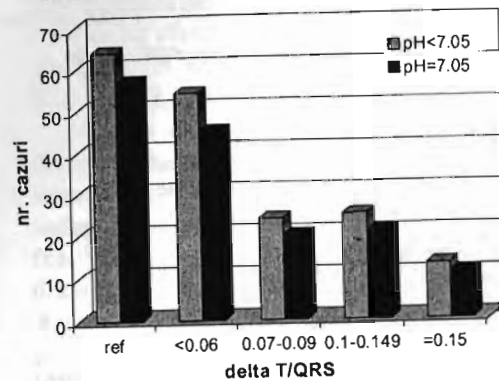


Fig. 3. Distribuția evenimentelor STAN tip „baseline T/QRS rise” pe intervale de variație a raportului T/QRS, pentru cele două grupuri, cu acidoză și control. ref = grupul segmentelor FCF de referință

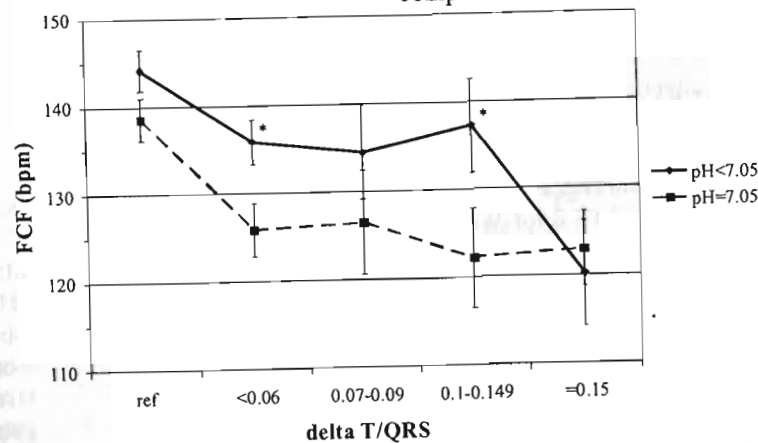


Fig. 4. Frecvența cardiacă fetală (medie $\pm$ ES), pe grupe de creștere a raportului T/QRS, în travaliu, la feteșii cu acidoză (pH < 7.05) și la feteșii control (pH $\geq$ 7.05). * = diferență semnificativă între grupuri (p < 0.05, test t pentru două grupuri independente). ref = grupul segmentelor FCF de referință. bpm = bătăi pe minut

TABELUL III

Semnificația statistică (p) a diferenței, pentru valoarea medie a FCF, dintre grupele de variație a amplitudinii T/QRS și grupul segmentelor FCF de referință, pentru grupul cu acidoză și control (test t pentru două variabile independente)

	≤ 0.06 vs. ref.	0.07-0.09 vs. ref.	0.1-0.149 vs. ref.	≥ 0.15 vs. ref.
pH < 7.05	0.019	0.10	0.24	0.0001
pH $\geq$ 7.05	0.002	0.03	0.003	0.01

ref. = grupul segmentelor FCF de referință. FCF = frecvența cordului fetal

dată cu creșterea T/QRS, FCF medie are un comportament diferit pentru cele două grupuri de feteși. Grupul cu acidoză are o tendință de creștere ușoară (diferență nesemnificativă statistic) până la valori mari ale T/QRS (delta ≥ 0.15) când FCF medie se prăbușește, ajungând la valori similare cu cele ale grupului control (fig. 4). În cazul grupului control (pH = 7.05), se observă o reducere mult mai lentă a FCF medii o dată cu creșterea T/QRS, dar progresivă și semnificativă statistic (tab. III).

DISCUȚII

Programul a identificat corect evenimentele STAN date de funcția ST-event din înregistrările ECG fetale intrapartum. De asemenea, a realizat asocierea acestor evenimente STAN cu segmente FCF permițând analiza acestora.

Creșterea liniei de bază T/QRS apare în situațiile în care fătul răspunde la hipoxie printr-un metabolism anaerob, există un stres persistent și nicio perioadă de revenire. Există totuși, și un grup de feteși sănătoși ce răspund la stress-ul din cursul travaliului prin creșterea liniei de bază a T/QRS, asociată cu un traseu CTG normal, reactiv (2, 5). Un trial randomizat din 2003 a confirmat capacitatea analizei automate a segmentului ST fetal de a semnaliza situațiile în care se dezvoltă hipoxia și acidoza, reducând astfel substanțial riscul afectării fetale (6).

Studiul nostru pune în evidență, pentru prima dată, asocierea dintre variația raportului T/QRS în travaliu, evidențiată prin mesajul „baseline T/QRS rise”, și valoarea medie a FCF din segmentele de înregistrare

respective.

Pentru a studia modul în care FCF este influențată de acidoza marcată am ales ca valoare prag, un pH de 7.05 la nivelul arterei ombilicale. Acest nivel al acidozei expune fătul unui risc semnificativ de apariție a simptomatologiei neonatale (6,7,8).

Am constatat o reducere a FCF medii de la primele momente ale creșterii liniei de bază T/QRS (≤ 0.06). Totuși, această reducere, deși semnificativă statistic, a fost mai puțin marcată în cazul feteșilor cu acidoză la naștere. Acest grup a avut în continuare un comportament diferit la creșterea T/QRS, având o FCF medie și o variabilitate relativ constantă, cu tendință crescătoare chiar, semnificativ mai mare decât grupul normal. Mai mult, la creșteri extreme ale T/QRS, parametrii FCF ai grupului cu acidoză scad semnificativ, ajungând la valori similare cu cele ale grupului control (normal).

Și alte studii constată o creștere a raportului T/QRS la feteșii cu acidoză (2,5,9). Această caracteristică ST este asociată cu o creștere a activității receptorilor adrenergici β și descărcare de adrenalină (10,11), ceea ce explică și creșterea FCF medii.

Fenomenele descrise sunt asemănătoare cu cele observate de Siila et al. (3), unde se constată de asemenea o creștere a FCF bazale și a variabilității la feteșii cu acidoză, comparativ cu grupul control, urmată de o scădere a acestora înainte de momentul nașterii. Totuși, aceste variații sunt studiate numai în ultima oră de travaliu și nu sunt comparate cu un segment FCF de referință. Studiul folosește selecția manuală a segmentelor FCF analizate.

La fătul uman, hipoxia acută determină o creștere ușoară a FCF, dar în acidoza severă, FCF scade, rezultând bradicardia (12,13).

În studiul nostru, reducerea marcată a FCF la valori extreme ale T/QRS (≥ 0.15) observată la feteșii cu acidoză la naștere, poate reprezenta un semn inițial al decompensării sistemului circulator. Aceasta este susținută de evoluția în travaliu a feteșilor cu acidoză respiratorie, la care lipsește această scădere la valori mari ale T/QRS (date nepublicate).

Astfel, putem presupune că în condițiile creșterii în travaliu a valorii T/QRS, un făt cu pronostic bun va prezenta o reducere a FCF medii. Dacă această reducere nu se produce, sau apare doar o scădere temporară, fătul respectiv utilizează rezervele energetice printr-o activitate adrenergică extrem de intensă. Dacă acest fenomen se menține până la naștere avem un pronostic relativ mai bun (acidoză respiratorie). Un

pronostic rezervat (acidoză metabolică) avem în schimb atunci când fătul reacționează mai puțin intens la stress-ul din travaliu, datorită unor rezerve energetice mai reduse sau a unor cauze încă necunoscute, fie epuizează rezervele energetice apărând decompensarea, marcată de reducerea marcată a FCF și variabilității.

CONCLUZII

Rezultatele acestui studiu sugerează că reducerea FCF medii, măsurate pe segmente de 2 minute, reflectă problemele controlului cardiac autonom la feteșii maturi ce răspund la stress-ul din cursul travaliului. Totuși, numărul feteșilor cu acidoză a fost relativ mic pentru a obține concluzii cu aplicabilitate clinică. Datele curente susțin fezabilitatea evaluării automate a FCF în asistența interpretării traseelor complexe intrapartum.

Acest studiu a fost realizat în cadrul grantului CNCSIS AT 163/2004.

BIBLIOGRAFIE

1. Spencer JA. Clinical overview of cardiotocography. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100 (Supl 9): 4-7.
2. Sundström AK, Rosén D, Rosén KG. *Fetal Surveillance*. Göteborg: Neoventa Medical, 2000.
3. Siira SM, Ojala TH, Vahlberg TJ, Jalonen JO, Valimäki IA, Rosen KG, Ekholm EM. Marked fetal acidosis and specific changes in power spectrum analysis of fetal heart rate variability recorded during the last hour of labour. *BJOG* 2005; 112 (4): 418-423.
4. Rantonen T, Ekholm E, Siira S, Metsälä T, Leino R, Ekblad U, Valimäki I. Periodic spectral components of fetal heart rate variability reflect the changes in cord arterial base deficit values: a preliminary report. *Early Hum Dev* 2001; 60 (3): 233-238.
5. Westgate JA, Bennet L, Brabyn C, Williams CE, Gunn AJ. ST waveform changes during repeated umbilical cord occlusions in near-term fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 743-751.
6. Noreña H, Amer-Wahlin I, Hagberg H et al. Fetal electrocardiography in labor and neonatal outcome: data from the Swedish randomized controlled trial on intrapartum fetal monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188 (1): 183-192.
7. Amer-Wahlin I, Bordahl P, Eikeland T et al. ST analysis of the fetal electrocardiogram during labor: Nordic observational multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12 (4): 260-266.
8. Goldaber KG, Gilstrap III LC, Leveno KJ, Dax JS. Pathologic fetal acidemia. *Obstet Gynecol* 1991; 78 (6): 1103-1107.
9. Watanabe T, Okamura K, Tanigawa S et al. Change in the electrocardiogram T wave amplitude during umbilical cord compression is predictive of fetal condition in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 246-255.
10. Rosen KG, Dagbjartsson A, Henriksson BA, Lagercrantz H, Kjellmer I. The relationship between

circulating catecholamines and ST waveform in the fetal lamb electrocardiogram during hypoxia. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149 (2): 190-195.

11. Dagbjartsson A, Herbertsson G, Stefansson TS, Kjeld M, Lagercrantz H, Rosen KG. Beta-adrenoceptor agonists and hypoxia in sheep fetuses. *Acta Physiol Scand* 1989; 137 (2): 291-299.
12. Thaler I, Timor-Tritsch IE, Blumenfeld Z. Effect of acute hypoxia on human fetal heart rate. The significance of increased heart rate variability. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64 (1): 47-50.
13. Williams KP, Galerneau F. Fetal heart rate parameters predictive of neonatal outcome in the presence of a prolonged deceleration. *Obstet Gynecol* 2002; 100 (5 Pt 1): 951-954.

NOUTĂȚI

CONSERVAREA CELULEOR STEM ÎN TRATAMENTUL ENDODONTIC AL DINȚILOR PERMANENȚI ÎN PERIOADA DE CREȘTERE

Conceptul modern al medicinei regenerative precum și cercetările recente care au condus la izolarea și caracterizarea celulelor stem dentare adulte permit o abordare nouă a protocolului terapeutic în cazul patologiei pulpare și periapicale a dinților imaturi. Endodonția regenerativă ar putea constitui soluția terapeutică optimă în cazul dinților aflați în perioada de creștere, prezența celulelor stem făcând posibilă regenerarea și reparația tisulară într-un mod mult mai eficient decât în cazul țesuturilor mature. Pentru dinții permanenți, au fost izolate și caracterizate trei tipuri de celule stem dentare: celule stem pulpare (DPSCs), celule stem din papila apicală (SCAP) și celule stem din ligamentul parodontal (PDLSCs). Aceste celule sunt considerate celule stem mezenchimale și prezintă capacități diferite de a deveni celule formatoare de țesuturi specifice, printre care pulpă, dentină și ligament parodontal. Conservarea acestor celule stă la baza endodonției regenerative. În cazul dinților imaturi, orice factor care determină afectarea pulpei dentare poate interfera cu formarea completă a rădăcinii. În astfel de cazuri, soluția terapeutică optimă este apexogeneza care presupune menținerea chiar și parțială a vitalității dentare și permite continuarea formării rădăcinii dentare și maturarea apicală. În cazul dinților imaturi cu pulpă necrotică, potențialul regenerativ este epuizat iar tratamentul ar trebui să se limiteze la apexifiere, procedură care urmărește inducerea unei bariere calcificate la nivelul apexului care a rămas deschis. Această abordare terapeutică nu presupune și nici nu permite dezvoltarea ulterioară a rădăcinii. Această paradigmă a endodonției tradiționale pare să sufere o schimbare semnificativă, determinată de succesul tehnicilor regenerative. Recent, au fost raportate câteva cazuri în care tratamentul conservator a permis dezvoltarea completă a rădăcinii la dinți imaturi care prezentau abces apical și distrucție osoasă extinsă periradiculară consecutivă gangrenei pulpare. Supraviețuirea celulelor stem la nivel apical ar putea explica continuarea formării rădăcinii dentare a dinților infectați pulpar în perioada de creștere, după dezinfectia adecvată a spațiului endodontic. Semnalarea unor astfel de cazuri ar trebui să convingă practicianul să abordeze mai conservator tratamentul endodontic al dinților imaturi, apexifierea fiind indicată doar atunci când apexogeneza eșuează. Protocolul recomandat cuprinde: instrumentarea minimă a canalului pentru a exclude riscul lezării celulelor stem; irigarea spațiului endodontic cu soluții antiseptice de tipul hipocloritului de sodiu, gluconatului de clorhexidină și peroxidului de hidrogen pentru a diminua infecția; utilizarea unor paste cu antibiotice (metronidazol, minociclină și ciprofloxacina în părți egale) între ședințele de tratament pentru completarea dezinfectiei; sigilarea spațiului endodontic cu mineral trioxid agregat (MTA) și ciment ionomer de sticlă la finalizarea tratamentului și monitorizarea evoluției dintelui pe perioada maturării post-eruptive (Huang GT-J. A paradigm shift in endodontic management of immature teeth: Conservation of stem cells for regeneration. *J Dent* 2008; 36: 379-386).

Gianina Iovan

HERNII INCIZIONALE CU LOCALIZĂRI PARTICULARE – MODALITĂȚI DE PROTEZARE

D. Ion, R. Stoian, G. Pariza, Alexandra Bolocan, Carmen Iuliana Mavrodin, M. Ciurea

Universitatea de Medicină și Farmacie "C. Davila" București

Spital Universitar de Urgență București

Clinica Chirurgie III

INCISIONAL HERNIAS WITH PARTICULAR TOPOGRAPHY – ALLOPLASTIC PROCEDURES (Abstract): The aim of the study was to analyse the particular features and treatment difficulties of paramedian incisional hernias. **Material and method:** A retrospective study was performed on a series of 64 patients operated for incisional hernia with particular topography: right subcostal, right iliac and suprapubic area (following a Pfannenstiel incision). These cases represented 17.8% of the 360 patients with incisional hernias operated in our unit in the interval 2003–2007. **Results:** The majority of the cases were right hypochondrium (34 cases), followed by suprapubic (16 cases) and right iliac fosse incisional hernias (14 cases). An alloplastic reconstruction procedure with retromuscular polypropylene mesh was carried out in all cases. The follow-up was made at 1, 6 and 12 months. The most frequent local complications were juxtaepithelial serohematic collections (4 cases – 6.3%), frequently associated with an extensive abdominal lipectomy (3 patients). Recurrence of the hernia was noticed in one case only (1.5%). **Conclusion:** Mesh repair is the procedure of choice in incisional hernias, including those with particular locations, as justified by the low recurrence and morbidity rate. **Key words:** INCISIONAL HERNIA, PARTICULAR TOPOGRAPHY, PROTECTIVE LAYER, ALLOPLASTY

Conform datelor din literatură, DPAPI (Defecte Parietale Abdominale Postincizionale) apar în proporție de 10-20% din totalul laparotomiilor, un procent extrem de ridicat, având în vedere frecvența crescută a intervențiilor cu viză abdominală (1). Rezolvarea acestei patologii, așa zisă de al 2-lea timp, ridică deseori probleme speciale pentru pacient, ca și pentru chirurgul solicitat în acest sens.

Dacă în trecutul nu prea îndepărtat supurația parietală postoperatorie era descoperită în antecedentele acestor bolnavi, actualmente măsurile obligatorii de asepzie, antibiopprofilaxie, precum și introducerea pe scară largă a materialelor de sutură monofilament sau lent resorbabile au eliminat în mare parte acest substrat în apariția ulte-

rioară a DPAPI.

Se consideră astăzi că, în apariția herniilor incizionale (HI), factorul etiologic principal este reprezentat de o anomalie structurală a țesutului fibroconjunctiv parietal, constituind un adevărat "teren eventral". Din această perspectivă, tentativele de sutură parietală simplă sau prin diverse procedee tisulare sunt sortite eșecului, respectiv recidivei, într-un procent inacceptabil de mare astăzi, când există soluții alternative mult mai viabile (2).

Protezarea parietoabdominală a fost un vis pentru chirurgii de acum 70-80 de ani, dar limitele tehnologice au impus reținere până în anii 80 ai secolului trecut.

Principiile de bază ale protezării parietale au fost descrise de Stoppa et al., faptele

clinice acumulate până astăzi conducând spre o perfecționare continuă a tehnicilor chirurgicale în domeniu (3). Dacă adăugăm remarcabilele progrese făcute de industria materialelor biocompatibile destinate peretelui abdominal, avem o explicație a rezultatelor net superioare ale rezolvării prin protezare în raport cu metodele istorice tisulare.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul face o analiză retrospectivă a unui număr de 64 de cazuri de hernii incizionale cu localizări particulare operate în perioada 2003-2007, respectiv subcostale drepte, de fosă iliacă dreaptă și după incizie Pfannenstiel, reprezentând un procent de 17,8% dintr-un număr total de 360 de hernii incizionale abdominale operate în această perioadă. Nu au fost incluse în studiu forme anatomo-lezionale și topografice extrem de rare (lombare și pararectale) sau hernii parastomale pe care le considerăm entități de sine stătătoare impunând o discuție separată.

HI subcostale (34 cazuri)

În cvasitotalitatea cazurilor laparotomia inițială era adresată ficatului sau căilor biliare pentru litiaza biliară sau chist hidatic

hepatic. În 7 cazuri se făcuse o tentativă de reparare parietală prin procedee tisulare iar un caz suferise deja trei astfel de intervenții urmate de tot atâtea eșecuri. Factorul supurativ parietal a fost evidențiat cel puțin anamnetic în 9 cazuri, cinci dintre ele necesitând măsuri de asanare și drenaj chirurgical prealabil cu un interval de minim 45 de zile până la rezolvarea protetică (fig. 1).

Asociat intervenției corective parietale s-au practicat deasemenea intervenții cu viză viscerală: litiază restantă de cale biliară principală – 2 cazuri. Omentectomia s-a impus în 25 de cazuri fie datorită alterării epiploonului prin încarcerarea în sac, fie s-a impus "ab initio" în vederea reducerii masei viscerale și prevenirea hipertensiunii intra-peritoneale postoperator.

Insertia protezei polipropilenice s-a făcut întotdeauna în interstițiile musculoaponevrotice, realizând obligatoriu o interfață tisulară visceroprotetică, însă acoperirea completă a protezei cu stratul supraiacent nu a fost posibilă în 4 cazuri (distrucții tisulare întinse după tentative repetate de rezolvare cu material propriu).

Drenajul parietal aspirativ a fost folosit întotdeauna cu o durată medie de 4,5 zile cu un minim de 3 zile și un maxim de 8 zile.

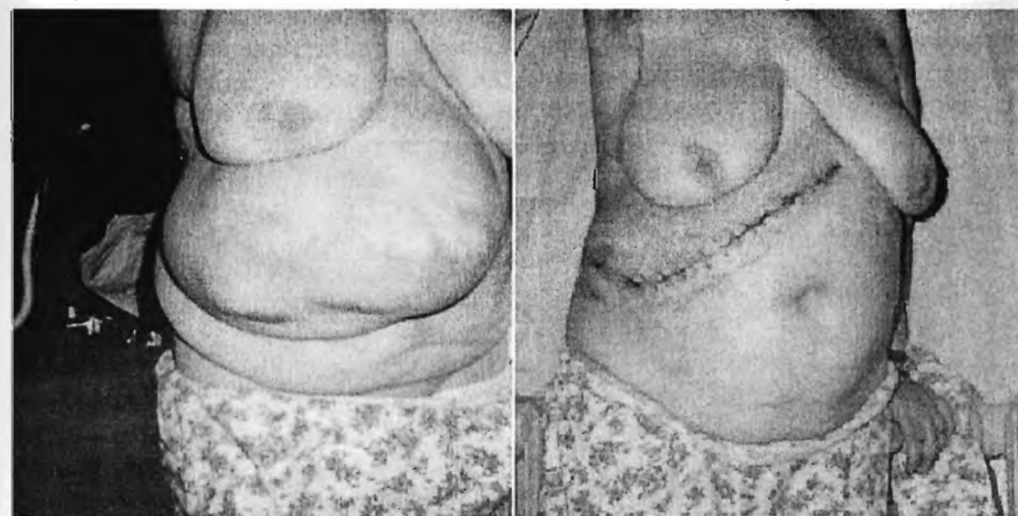


Fig. 1. Defect parietal subcostal cu sac voluminos, postcolecistectomie



Fig. 2. HI gigantă postapendicectomie, multiplu recidivată, după mai multe tentative de reparare prin procedeu tisular, rezolvată alloplastic

HI de fosă iliacă dreaptă (14 cazuri)

Majoritatea au fost consecutive apendicectomiei și a complicațiilor acesteia (în 10 cazuri) iar în 4 cazuri, secundare cecostomiei.

În această localizare am înregistrat doar două tentative anterioare de rezolvare tisulară soldate cu un defect parietal mai mare decât cel inițial. Totuși în toate aceste cazuri, diametrul transversal maxim s-a situat în intervalul 5-10 cm.

Modalitatea de plasare a protezei a respectat principiul tehnic de bază cu realizarea unei interfețe tisulare între viscere și proteză, urmat de acoperirea integrală a protezei cu stratul musculo - aponevrotic. Durata medie a menținerii drenajului aspirativ parietal a fost de 2,6 zile cu un minim de 2 zile și un maxim de 5 zile (fig. 2).



Fig. 3. HI postceliotomie Pfannenstiel (aspect pre- și postoperator)



HI după incizie Pfannenstiel - 16 cazuri

Laparatomia inițială pe aceasta cale a fost folosită pentru operație cezariană (3 cazuri) și pentru intervenții ginecologice variate (13 cazuri) iar intervenției noastre corectoare am asociat diverse rezeccii - anexe, uter, dar și un număr semnificativ de lipectomii pentru șorț abdominal voluminos - echivalentul unei adevărate abdominoplastii (9 cazuri).

În mod particular la acest nivel a existat o variabilitate morfo-lezională în sensul localizării defectului parietal fie la unul din polii inciziei inițiale, fie la ambii poli sau mai rar pe întreaga întindere a cicatricii.

Localizările unice la unul din polii inciziei, au permis o protezare limitată în condițiile unui control palpator intraoperator riguros al solidității liniei de sutură inițiale.



În toate aceste cazuri breșa parietală a avut diametrul maxim între 5 și 8 cm, obținându-se cu ușurință închiderea stratului peritoneo-fascial necesar constituirii patului receptor protetic, iar stratul supraiacent lax a acoperit întotdeauna integral proteza.

Drenajul juxtaprotetic aspirativ a fost necesar în medie 3,5 zile, cel subcutanat menținându-se de obicei mai mult, chiar până la 10 zile în cazurile cu limforagie abundentă, consecutivă lipectomiei întinse (fig. 3).

REZULTATE

Rezultatele obținute pe lotul studiat sunt sistematizate în tabelul 1, prin prisma analizei complicațiilor generale și locale apărute la fiecare din cele trei categorii topografice, urmărirea postoperatorie făcându-se la o lună, 6 luni și 12 luni.

Disfuncția respiratorie postoperatorie indusă de SHTIP (sindrom de hipertensiune intraperitoneală) a fost prezentă în două hernii incizionale subcostale cu DTM peste 10 cm și un volum semnificativ de masă viscerală exteriorizată sub tegumente, greu reductibilă, manifestă în ciuda manevrelor de gimnastică respiratorie care au premers intervenția. Severitatea acestei disfuncții a fost moderată, cu un maximum de intensitate la 48 de ore postoperator, probabil datorită asocierii ileusului paralic. S-a obținut o ameliorare evidentă prin atitudine conservatoare, respectiv, oxigenoterapie pe mască și manevre de stimulare a peristalticii.

Tromboembolismul pulmonar (TEP) a fost suspiciat clinic și EKG de către cardiolog (în două cazuri cu teren predispozant bine reprezentat), impunând heparinoterapie în consecință, cu evoluție net favorabilă.

Mai frecvente și variabile ca aspect clinic și terapeutic, au fost complicațiile locale. Cele mai numeroase au fost colecțiile serohematice parietale (3 cazuri) dintre care, două au apărut după lipectomii întinse, la intervale variabile (aproximativ 30 de zile) rezolvate complet prin simpla evacuare a acestor colecții. Într-un singur caz de hernie incizională subcostală, am avut o colecție seroasă juxtaprotetică exprimată ca o fistulă cutanată trenantă care a impus un drenaj eficient al acestui spațiu.

Supurația regiunii protezate a fost înregistrată într-un singur caz de hernie incizională postcecostomie printr-un granulom de fir multifilament, remanent, nerecunoscut și neexcizat la intervenția alloplastică. Identificarea, excizia completă a granulomului și drenajul larg prin plaga "deschisă" a permis granulația și cicatrizarea "per secundam".

Relativ tardiv în raport cu intervenția corectoare, am înregistrat două tipuri de complicații: durere locală persistentă (3 cazuri) și o recidivă.

Algiile locale persistente tardiv, la peste 30 de zile postoperator, au fost întâlnite în localizările din fosa iliacă dreaptă (2 cazuri) și subcostală dreaptă (un caz) descrise subiectiv ca "arsură", "parestezii" etc. Ele au cedat la asocierea de analgetice uzuale

TABELUL 1
Complicații postoperatorii

Complicații	HI subcostala	HI FID	HI Pfannenstiel
SHTP	2	0	0
TEP	1	0	1
Colecții serohematice	1	0	3
Supurații	0	1	0
Dureri locale	1	2	0
Recidive	0	0	1
Mortalitate	0	0	0

cu AINS, cu excepția unei inghinodinii care a necesitat două infiltrații parietale locale cu anestezic (xilină 1%).

Termenul de recidivă este discutabil, la singurul caz la care o HI a apărut la periferia zonei protezate dintr-o incizie Pfannenstiell, la peste 2 ani de la intervenția corectoare, având ca substrat, probabil, același teren eventral care a generat și defectul inițial. Această observație ne-a întărit convingerea că, se impune protezarea de principiu pe toată întinderea cicatricii, chiar dacă defectul este aparent unic și limitat, altfel existând oricând riscul ca în timp să se producă o altă zonă de dehiscență.

Așa cum rezultă din tabel nu am înregistrat decese în lotul studiat.

DISCUȚII

Protezarea alloplastică pe cale deschisă a defectelor parietale postincizionale este considerată astăzi tehnica de referință în rezolvarea acestei patologii, abordul laparoscopic având indicații limitate, necesitând tehnologie și materiale protetice greu accesibile.

Principiul tehnic fundamental este inserția unei proteze macroporoase de tip polipropilenic în interstițiile musculofasciale ale peretelui abdominal realizând în mod obligatoriu o interfață peritoneofascială în raport cu viscerele, care constituie un adevărat "pat receptor protetic".

Din punct de vedere anatomo-lezional, elementul definitoriu al "dificultății" îl constituie diametrul transversal maxim (DTM), respectiv distanța dintre punctele cele mai îndepărtate ale lambourilor peritoneo-conjunctive utilizate la confecționarea patului receptor protetic. Din acest punct de vedere am considerat că la $DTM > 10$ cm, hernia poate fi considerată mare sau dificilă, indiferent de volumul visceral exteriorizat prin breșa parietală (9 cazuri).

Dacă în defectele parietoabdominale localizate pe linia mediană, de la xifoid la

pubis, stratigrafia musculoaponevrotică este relativ clară, dominată de mușchii drepti cuprinși între cele două lame (anterioară și posterioară) ale tecii lor, în localizările prezentate de noi, poziția anatomică a învelișului miofascial abdominal este mai complexă, variabilă și mult modificată sau alterată de remanierele fibroase consecutive constituirii HI la acest nivel.

Astfel, în localizările subcostale identificarea și izolarea straturilor musculare este relativ dificilă în zona de tranziție de la teaca mușchilor drepti către aponevrozele mușchilor lați abdominali. Dificultatea este și mai accentuată în prepararea lamboului cranial, care de multe ori este redus la o bandă îngustă de țesut cicatriceal aderent la rebordul costal. În plus, după realizarea patului receptor și ancorarea protezei, există reale dificultăți în a obține un "înveliș" care să acopere în totalitate proteza, fapt care poate fi responsabil de drenajul seros, mai abundent al acestor plăgi, dar fără consecințe pe termen lung în eficiența protezării. Este ilustrativ în acest sens cazul unei paciente la care s-a practicat după 4 ani o relaparatomie prin zona astfel protezată, evidențiind acoperirea integrală a materialului alloplastic printr-un țesut conjunctiv suplu dar rezistent, mărturie a reacției fibroblastice viguroase generată de implantul protetic.

În localizările de fosă iliacă dreaptă, dificultățile tehnice sunt date de vecinătatea reliefului osos al crestei iliace, care în anumite cazuri este singurul punct de sprijin al protezei pe acest versant, gest care poate fi criticabil din punct de vedere al durerilor persistente la acest nivel. Așa cum rezultă din studiu, o atenție sporită trebuie acordată asanării granuloamelor restante, relativ frecvente, prin specificul patologiei regionale, generatoare de complicații septice ulterioare.

Protezarea parietală la nivelul HI secundare inciziilor tip Pfannenstiell trebuie să

aibă în vedere întreaga întindere a cicatricii, deși tentația inițială este de a limita protezarea la extremitatea afectată. De altfel, în toate localizările este obligatoriu ca marginile meșei să depășească generos marginile defectului parietal având în vedere un grad de retracție de până la 20% al materialului protetic. Folosirea adezivilor biologici este în stadiul de experiment clinic și nu deținem o experiență cu astfel de materiale (4). Dificultățile cel mai frecvent întâlnite sunt legate de restabilirea arhitecturii parietale locale care să permită obținerea interfeței peritoneofasciale apte să devină pat receptor protetic. Este cunoscut faptul că la acest nivel lama posterioară a tecii dreptilor este mai grăcilă, fiind reprezentată doar de peritoneul parietal anterior și fascia transversalis care trebuie refăcute cu delicatețe. Suplimentar, dificultățile tehnice sunt accentuate de vecinătatea vezicii urinare și a reliefului osos pubian.

Materialul protetic folosit a fost în toate cazurile plasa macroporoasă de polipropilenă, fixată în 4-6 puncte separate cu fir lent rezorbabil sau fir monofilament nerezorbabil, preferința noastră înclinând către primul tip de material (5,6).

Drenajul juxtaprotetic și subcutanat aspirativ a fost regula, tentativa de a renunța la acesta a fost penalizată prin colecții serohematice parietale supărătoare.

Măsurile de antibio- și heparinoprofi-

laxie perioperatorie reprezintă un standard obligatoriu de la care nu am făcut niciodată rabat, fiind eventual adaptate și prelungite după caz.

CONCLUZII

Herniile incizionale cu localizări particulare, juxtaosoase, sunt entități chirurgicale distincte de localizările mediane și de aceea impun soluții tehnico-tactice adaptate regiunilor respective.

Astfel trebuie început cu refacerea și recunoașterea precisă a structurilor musculo-aponevrotice, în ciuda dificultăților inerente fiecărei localizări.

Insistam asupra obligativității de a interpune întotdeauna o interfață tisulară între proteză și viscere, o disecție parietală minuțioasă "descătușând" structurile necesare realizării acestui strat.

Folosirea exclusivă în protezarea parietală a meselor macroporoase și a firelor de fixare monofilament sau lent rezorbabile pune la adăpost de complicații septice pe proteză, mai ales în aceste zone parietale predilect expuse acestei complicații.

Experiența noastră prezentată aici ne îndreptățește să afirmăm că protezarea HI cu localizări particulare garantează un rezultat funcțional bun în condițiile adaptării principiului tehnic de bază, la particularitățile anatomice și lezionale ale regiunilor respective.

BIBLIOGRAFIE

1. Gavrilas F, Oprea V. *Chirurgia peretelui abdominal – Hernii Primare*. Cluj Napoca: Ed. Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, 2006.
2. Ciurea M. Patologia chirurgicală a peretelui abdominal. În *Tratat de patologie chirurgicală*. București: Ed. Medicală, 2001, 1303-1322.
3. Ciurea M, Ion D, Pariza G, Mavrodin CI. Principii generale ale protezării herniilor incisionale – 20 de ani de experiență. *Chirurgia* 2008; 103 (2): 217-223.
4. Ciurea M, Copca N, Moiescu V, Calomfirescu M. Texturile sintetice în chirurgia reparatorie a peretelui abdominal. *Chirurgia* 1998; 93 (3): 183-188.
5. Amid PK, Shulman AG, Lichtenstein L et al. Experimental evaluation of a new composite mesh with a selective property of incorporation to the abdominal wall without adhering to the intestines. *J B Biomed Mater Res* 1994; 28 (3): 373-375.
6. Stoppa R., Mounar F, Verhaage P. Surgical treatment of supraumbilical eventrations. *J Chir* 1992, 129 (6-7): 335-343.

COMPARAȚIE ÎNTRE TEHNICA ISTMOPEXIEI DAN ALESSANDRESCU ȘI TEHNICA IMAGINATĂ DE AUTOR ÎN REZOLVAREA CHIRURGICALĂ A PROLAPSULUI UTERIN GRADUL III ASOCIAT CU INCONTINENȚĂ URINARĂ ȘI A PROLAPSULUI DE BOLTĂ VAGINALĂ

B.A. Ionașcu¹, G. Bănceanu¹, Zenovia Florentina Pricop², Livia Sandu¹

1. Spitalul Clinic Polizu București

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

2. Clinica a III-a Obstetrică-Ginecologie „Elena Doamna”

COMPARISON BETWEEN ALESSANDRESCU'S ISTMOPEXY TECHNIQUE AND THAT IMAGINED BY THE AUTHOR IN SURGICAL TREATMENT OF GRADE III GENITAL PROLAPSE ASSOCIATED WITH URINARY INCONTINENCE AND VAGINAL VAULT PROLAPSE (Abstract): The study is based on Polizu's Clinic experience and it's a retrospective comparative analysis between Prof. Dan Alessandrescu's istmopecty technique and that imagined by the author used in surgical treatment of grade III genital prolapse associated with urinary incontinence and vaginal vault prolapse. The study was effectuated during 15 years. The technique imagined by the author tries to prevent the development of the enterocele and the rectocele in posterior perineal defects. Our results show that the gravity index was higher in the Dan Alessandrescu technique versus author's technique. However, the later one must be further verified on a larger number of patients in order to allow an accurate statistical evaluation. **Key words:** ISTMOPEXY TECHNIQUE, GENITAL PROLAPSE, URINARY INCONTINENCE, VAGINAL VAULT PROLAPSE

Prolapsul genital, cu toate formele sale, este în momentul de față una din entitățile patologiei ginecologice mult studiate și relativ bine codificate etiopatogenic și terapeutic.

Metodele de refacere a tulburărilor de statică sunt numeroase (peste 200 de procedee tehnice) ceea ce demonstrează încă deficiențele acestora și imposibilitatea refacerii adecvate a aparatului de susținere și suspensie pelvigenitală (1,2).

Aprecierea tehnicii utilizate în rezolvarea cazurilor de prolaps și insuficiență urinară de efort (IUE) depinde de experiența clinicii și de abilitatea ginecologului. Numărul mare de recidive demonstrează că nu întotdeauna procedeul chirurgical reparator a fost adecvat sau judicios ales (3).

Asocierea prolapsului genital gradul III cu IUE se întâlnește în 9-11% din cazuri. În această situație, elementele diagnosticului clinic sunt asemănătoare, dar dificultățile și posibilitățile unei omisiuni cresc. Tulburările de micțiune, care pot simula sau masca IUE, sunt mai frecvente, prolapsul genital poate antrena în timp uretro trigonita de iritație sau de natură infecțioasă.

Între gradul de incontinență urinară și gradul prolapsului uterin nu există o concordanță. Incontinența urinară se întâlnește, mai ales, la femeile cu cistocel mari și este rară în cazurile cu prolaps genital de grad avansat, care generează îndeosebi retenția de urină prin comprimare mecanică a uretrei. Mecanismul IUE asociat cu prolapsul ge-

nital include, în principal, elementul mecanic de modificare a raporturilor uretrovezicale, și anume căderea joncțiunii uretrovezicale, concomitent relaxării planșeului pelvin (3).

MATERIAL ȘI METODĂ

Dintre paciențele internate în Spitalul Clinic Polizu în Secția Ginecologie, în perioada 1991-2006 (15 ani), din 2168 de cazuri cu patologie de prolaps și IUE s-au selectat 450 de paciente cu diferite grade de prolaps genital asociat cu IUE. Din acest lot numai 129 de cazuri au făcut subiectul studiului efectuat prin compararea a două tehnici de rezolvare chirurgicală, după cum urmează:

- la 84 de cazuri de prolaps gradul III asociat cu IUE s-a practicat istmopectie procedeul Dan Alessandrescu;
- la 45 din cazuri cu aceeași patologie s-a practicat tehnica imaginată de autor.

Prezentarea celor două tehnici utilizate în studiu:

1 Tehnica istmopectiei Dan Alessandrescu: cuprinde amputația colului uterin, asociată sau nu cu histerectomia subtotală, pe cale vaginală, în funcție de vârsta pacientei, existând și posibilitatea unei istmopectii fără amputație și de histerectomie subtotală

(femei foarte tinere). În cadrul acestor tehnici istmul este ancorat cu doua fire de suspensie ce sunt trecute retrosimfizar, suprapubian și amaratate la nivelul tecii dreptilor abdominali (1,2,3,15,16).

2 Tehnica imaginată de autor: pornind de la aceste tehnici în cazul prolapsului de gradul III asociat cu IUE, după efectuarea histerectomiei totale pe cale vaginală, am imaginat un artificiu de tehnică care constă în amararea ligamentelor uterosacrate, cardinale și a peretelui posterior proximal al vaginului la teaca dreptilor abdominali folosind aceleași tunele retrosimfizare ca în uretrocistopexie (urmărind consolidarea planșeului perineal posterior).

- prolapsul genital gradul III fără IUE se poate rezolva, prin amararea elementelor descrise anterior la teaca dreptilor abdominali, folosind un singur fir (de obicei neresorbabil);

- prolapsul genital gradul III asociat cu IUE se rezolvă prin trecerea a două fire, unul descris anterior și cel de-al doilea care urmărește ridicarea joncțiunii uretrovezicale ca în uretrocistopexia simplă Prof. Dr. Dan Alessandrescu.

Procedeul imaginat pentru rezolvarea prolapsului de boltă vaginală constă în ama-

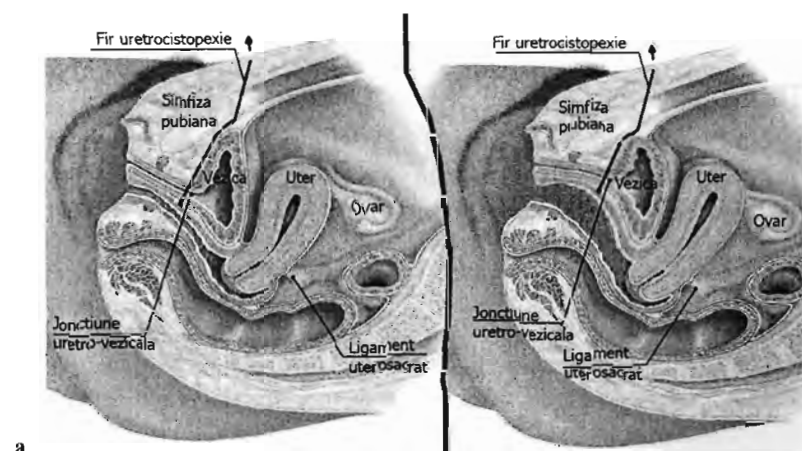


Fig. 1. Uretrocistopexie Dan Alessandrescu: a. înainte de ridicarea joncțiunii uretrovezicale; b. după ridicarea joncțiunii uretrovezicale (Kellogg Community College și modificat de autor)

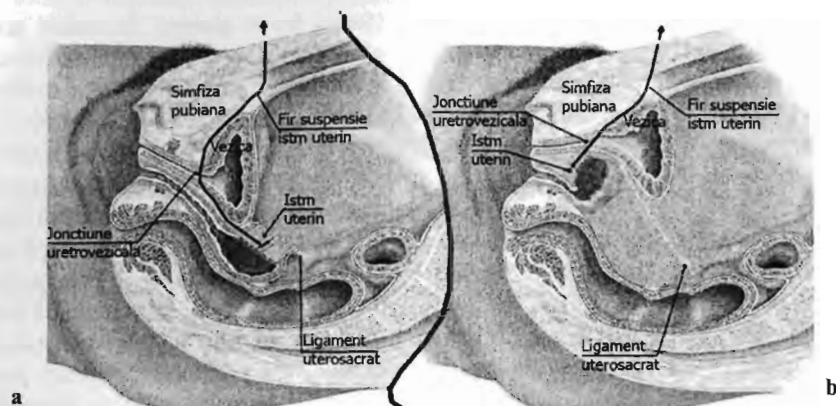


Fig. 2. Istmopexie Dan Alessandrescu : a. înainte de ridicarea joncțiunii uretrovezicale și a istmului uterin ; b. după ridicarea joncțiunii uretrovezicale și a istmului uterin (Kellogg Community College și modificat de autor)

rarea punctelor de pe bolta vaginului (ligamente uterosacrate, cardinale și porțiunea proximală a peretelui posterior al vaginului) – prin folosirea aceluiași tunele retrosimfizare retropubiene și ancorarea acestora la teaca dreptilor ca în procedeele mai sus amintite (fig. 3a – cu timpii operatori descriși în tehnica).

1 Tehnica istmopexiei Prof. Dr. Dan Alessandrescu – timpii principali :

a). incizia Crossen și decolarea vezicii și a mucoasei vaginale - incizia cea mai indicată este cea sagitală, pornește de la 1,5 cm de deasupra colului uterin ;

b). după decolarea vezicii de pe col, a istmului uterin și a mucoasei, se crează, digital, parauretral retropubian, la cca. 35-45° față de verticală, două tunele retropubiene, până la fața posterioară a tecii mușchilor drepti abdominali ;

c). se continuă excizia de jur împrejurul colului uterin, se disecă mucoasa vaginală posterior până la fundul de sac Douglas, se decolează mucoasa vaginală și lateral pe colul uterin ; se pensează, sectionează și ligaturează ramurile cervico-vaginale și baza ligamentelor cardinale – urmat de amputația colului ;

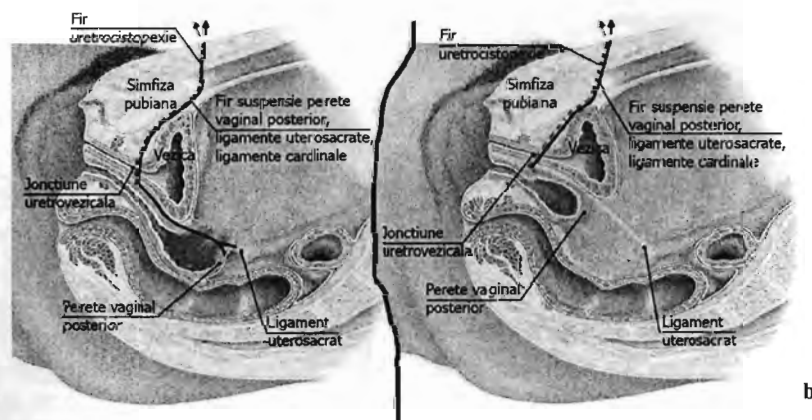


Fig. 3. Tehnica imaginată de autor : a. înainte de suspensie ; b. după suspensie (Kellogg Community College și modificat de autor)

d). deschiderea peritoneului, prin fundul de sac vezico-uterin și bascularea anterioară a uterului ;

e). pensarea, secționarea și ligatura în masă a pediculilor utero-anexiali (trompe, ligamente rotunde și utero-ovariene) urmată de pensarea, secționarea și ligatura arterelor uterine, după care se efectuează histerectomia subtotală.

f). ancorarea istmului (bontul restant) de o parte și de alta cu un fir neresorbabil ;

g). închiderea breșei peritoneale ;

h). incizie orizontală, suprasimfizară de aproximativ 3-4 cm până la suprafața anterioară a tecii dreptilor abdominali ;

i). trecerea firelor de ancorare prin canalele create parauretral prin teaca dreptilor abdominali, ancorarea și fixarea bontului la teaca dreptilor ;

j). sutura plăgii suprasimfizare ;

k). colpectomia parțială și colporafia anterioară, acoperind bontul cervical cu lambou vaginal posterior, folosind fire Sturmendorff ;

l). colpoperineorafie posterioară.

2 Tehnica imaginată de autor în tratamentul prolapsului de gradul III asociat cu IUE după efectuarea histerectomiei pe cale vaginală - timpii principali :

a) incizie Crossen cu decolare vezico - vaginală ;

b) crearea celor două tunele retrosimfizare ;

c) decolarea vezicii de pe col ;

d) decolarea posterioară a spațiului recto-vaginal până la nivelul Douglas-ului ;

e) pensarea, secționarea și ligaturarea ligamentelor cardinale și a pediculilor arteriali cervicali ;

f) deschiderea fundului de sac anterior sau posterior cu prinderea și exteriorizarea uterului ;

g) pensarea, secționarea și ligaturarea pediculilor anexiali (trompe, ligamente lombo-ovariene și ligamente utero-anexiale) ;

h) pensarea, secționarea și ligaturarea arterelor uterine ;

i) pensarea, secționarea și ligaturarea ligamentelor uterosacrate și extirparea pieței în totalitate ;

j) amararea ligamentelor cardinale, uterosacrate și a peretelui cranial (proximal) vaginal posterior cu un fir neresorbabil ce va fi trecut prin tunelele retrosimfizare, retropubiene preformate (în cazul prolapsului genital gradul III fără IUE) (fig. 3a) ;

j') trecerea aceluiași fir neresorbabil amintit anterior concomitent cu firele de suspendare a joncțiunii uretrovezicale ce vor fi trecute prin aceleași tunele preformate retropubiene și retrosimfizare, până la teaca mușchilor drepti abdominali în prolapsul genital gradul III asociat cu IUE (fig. 3b) ;

j'') de reținut că amararea la nivelul tecii dreptilor se poate face și prin prinderea acestora deasupra tecii și dedesupul tegumentelor prin stratul de țesut adipos cu o singură prindere laterală, fără incizie suprapubiană.

Discuții privind cele două tehnici analizate

A. Procedul istmopexiei Dan Alessandrescu oferă următoarele avantaje :

1. tratează toate leziunile determinate de prolapsul genital și concomitent tulburările urinare asociate ;

2. oferă un suport solid vezicii urinare și peretelui vaginal și nu este grevat de recidive ;

3. folosirea căii vaginale este mai puțin șocogenă ;

4. permite tratamentul leziunii asociate (alungirea hipertrofică a colului, miofibroame, IUE, elitrocel, rectocel) ;

5. extirparea joncțiunii și îndepărtarea mucoasei din canalul istmic, ce face profilaxia cancerului uterin ;

6. incidența foarte mică a recidivelor ;

7. reintegrarea familială și socială în postoperator – în ceea ce privește aspectele fiziologice ale actului sexual (aspect deosebit de important pentru perioada genitală activă) ;

Dezavantajul principal tehnicii Dan

TABELUL I
Compararea tehnicilor chirurgicale utilizate

Criterii de comparație	Tehnica D.A.	Artificiu autor
Procedeu ușor de realizat	Da	Da
Cale de abord facilă	Da	Da
Complicații majore	1%	0,5%
Absența exitusului datorat procedurii operator	Da	Da
Complicații minore comparabile cu alte procedee	Da	Da
Complicația tardivă – elitrocel	7,1%	4,4%
Spitalizare redusă, mobilizare precoce	Da	Da
Costuri reduse, comparativ cu alte tehnici (TOT, TVT, IVS)	Da	Da
Oferă suport vezicii urinare și peretelui vaginal	Da	Da
Rezolvă și leziunile asociate (alungirea hipertrofică de col, leiomiobrom, IUE)	Da	Da
Profilaxia cancerului de col și corp uterin	Da	Da
Afectarea vieții sexuale	Nu	Da
Consolidarea planșeului perineal posterior	Nu	Da
Gradul de prolaps cu IUE la care se adresează	Toate	Gr. III cu IUE

Alessandrescu este reprezentat de creșterea riscului de apariție al elitrocelului datorită creșterii dimensiunilor fundului de sac Douglas.

B. Tehnica imaginată de autor :

Avantajul suplimentar al tehnicii imaginată de autor față de tehnica Dan Alessandrescu este reprezentat de faptul că acesta caută să repare cât mai mult din spațiul restant post histerectomie (între vagin și rect) prin apropierea și tracționarea ligamentelor uterosacrate, manevră ce poate fi completată prin ligatura încrucișată dintre ligamentele cardinale și pediculii utero-anexiali de pe o parte cu ligamentele uterosacrate de pe partea controlaterală.

Principalul dezavantaj al artificiei de tehnică este modificarea axului vaginului și implicit degradarea calității vieții sexuale postoperator – nesemnificativ ținând cont

de vârsta înaintată a pacientelor cu aceasta patologie (tab. I).

REZULTATE

Interpretarea rezultatelor finale (complicații imediate și complicații tardive) privind cele două procedee analizate în rezolvarea patologiei de prolaps gradul III asociat cu IUE, și anume istmopexia Dan Alessandrescu și tehnica imaginată de autor, conform analizei statistice făcută cu programul EPI INFO a dus la obținerea valorilor prezentate în tabelul II.

Se observă că, pentru toate tipurile de complicații postoperatorii imediate, procentajul efectelor negative este mai mic în cazul tehnicii imaginată de autor decât în cazul procedurii Dan Alessandrescu.

Intervalele de încredere 95% pentru res-

TABELUL II
Complicații postoperatorii imediate

	Tehnica D.A.	Artificiu de tehnica	Tehnica D.A.	Artificiu de tehnica
	Procentaj complicații		Interval de încredere 95%	
HTA	20,2%	20%	12,3-30,4%	9,6-34,6%
Infecții urinare	9,5%	6,7%	4,2-17,9%	1,4-18,3%
Retenție acută de urină	9,5%	6,7%	4,2-17,9%	1,4-18,3%
Serom plagă	2,4%	0%	0,3-8,3%	0%

TABELUL III
Complicații postoperatorii tardive

	Tehnica D.A.	Artificiu de tehnică	Tehnica D.A.	Artificiu de tehnică
	Procentaj complicații		Interval de încredere 95%	
Fistule urogenitale	0	0	0	0
IUE recidivată	7,1%	6,7%	2,7-14,9%	1,4-18,3%
Elitrocel	7,1%	4,4%	2,7-14,9%	0,5-15,1%

pectivale procente nu sunt disjuncte. Aceasta nu ne îndreptățește să afirmăm net ca artificul de tehnică propus de autor este mai bun decât procedeul Dan Alessandrescu, ci doar că este comparabil cu el.

Nu au fost constatate cazuri de complicații postoperatorii tardive de tipul fistulelor urogenitale. Pentru complicațiile postoperatorii tardive de tipul incontinenței recidivate și elitrocelului, procentajul efectelor negative este sensibil mai mic în cazul tehnicii imaginată de autor decât în cazul procedurii Dan Alessandrescu.

Intervalele de încredere 95% pentru respectivele procente nu sunt însă disjuncte. Aceasta nu ne îndreptățește statistic să afirmăm că tehnica imaginată de autor este mai bună decât procedeul Dan Alessandrescu, ci doar că este comparabilă cu el. Numărul mic de cazuri, datorat în principal patologiei, nu suportă – din motive statistice – afirmații categorice în favoarea superiorității absolute a acestui artificiu de tehnică.

Comparația între cele două procedee poate fi făcută evaluând starea de sănătate postoperatorie imediată. Neapariția vreunei complicații la pacientă va fi marcată din nou cu indicele 0, iar apariția unei complicații va fi marcată cu unul dintre indicii 1, 3 sau 4, depinzând de gravitate: mică (serom

plagă), medie spre mare (infecție urinară), respectiv mare (retenție acută de urină).

Se observă în tabelul IV că indicele global de gravitate este mai mic pentru tehnica imaginată de autor, ceea ce ne permite să afirmăm că acest procedeu de tratament este superior procedurii Dan Alessandrescu.

CONCLUZII

Dintre cele peste 200 de procedee chirurgicale care se adresează rezolvării acestui tip de patologie, considerăm că istmopexia procedeu Dan Alessandrescu, care și-a aratat valoarea în timp (peste 30 de ani), este o variantă sigură și de ales; alături de ea pot considera tehnica nou imaginată ca fiind un element de referință valabil în aplicarea unui tratament corect chirurgical în patologia de prolaps genital gradul III asociat cu IUE și în rezolvarea prolapsului de boltă vaginală.

Tehnica nou imaginată se adresează în special femeilor care nu mai au viață sexuală, asigurând un risc minim de recidivă (în special a elitrocelului și rectocelului).

Tehnicile descrise sunt asemănătoare cu cele ce folosesc plase drept suport în rezolvarea patologiei prolapsului (TOT, IVS, TVT). Ele urmăresc corectarea anatomică a defec-tului planșeului posterior pentru evitarea

TABELUL IV
Indicele global de gravitate pentru fiecare procedeu în parte este :

Procedeu	Fără complicații	Cu complicații			Total	Indice de gravitate
		SP	IU	RA		
	0	1	3	4		
Tehnica D.A.	66	2	8	8	84	0.690
Artificiu de tehnică	39	0	3	3	45	0.467

elitrocelului și rectocelului (5,6,7). Costurile acestor tehnici noi sunt foarte ridicate în comparație cu tehnicile descrise, care sunt realizate cu mijloacele chirurgiei clasice.

BIBLIOGRAFIE

1. Alessandrescu D, Poiana N. Principii terapeutice în terapia cistocelului per magna. Istmopectia Obst Ginec 1984; XXX: 3-6.
2. Bănceanu G, Toader DO, Ioan RG. *Prolapsul genital asociat cu incontinența urinară la efort*. București: Ed. Universitară "Carol Davila", 2006.
3. Brătilă P, Nicodim O, Niculescu N. Tratatamentul incontinenței urinare de efort la femeia în menopauză. Prima Conferință Națională de Menopauză. București: 7 - 10 mai 1997.
4. Brătilă P, Nicodim O, Niculescu N, Ursuleanu A. Anatomia chirurgicală a pelvisului. București: Ed. Universitară "Carol Davila", 2002.
5. Bumbu G. Indicații chirurgicale actuale în incontinența urinară de efort și prolaps urogenital. Al III-lea Congres al Societății Române de Uroginecologie, Madeira, iunie 2007.
6. Bumbu G. *Uroginecologie practică*. Oradea: Ed. Imprimeria de Vest, 2007.
7. Bumbu G, Maghiar T, Szilagy L, Coltoiu V. Transobturatory approach and infra-coccygeal sacropepy with polypropylene mesh for high grade urogenital prolapse. XVI congresso Nazionale, Perugia, 2006.
8. De Lancey JOL. Anatomic aspects of vaginal eversion after hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 66: 1717-1721.
9. De Lancey JOL. Anatomy of the pelvis. In: Thompson JD, Rock JA editors. *Telinde's Operative Gynecology*. 9th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 2003.
10. De Lancey JOL. Structural aspects of the extrinsic continence mechanism. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 296-301.
11. De Lancey Jol - Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence; the hammock hypothesis. *Am. J. Obstet Gynecol* 1994; 170: 1713 - 23
12. De Lancey JOL. Female bladder neck and proximal urethra. *International Urogynecol J* 1977; 118: 302-308.
13. Navalon P, Llopis B, Picurelli L. Surgical treatment of urinary stress incontinence in women. *Actas Urologicas Espanolas* 1990; 14: 272-275.
14. Poiană N, Saba NG. *Incontinența urinară de efort la femei*. București: Ed. Universitară "Carol Davila", 2003.
15. Poiană N, Saba NG, Rădulescu C. Uretrocistopexia cura chirurgicală de elecție pentru incontinența urinară de efort. *Obstet Ginecol* 1995; XLIII: 187-194.
16. Raz S, Stothers L, Chopra A. Vaginal reconstructive surgery for incontinence and prolapse. In: *Campbells Urology*. 7th ed. Philadelphia: WB Sanders, 1998.
17. Ulmsten RZ. Tension free vaginal tape (TVT) in women with mixed urinary incontinence - long term follow up. *Int Urogynecol J* 2001; (supl).
18. Sarbu P, Pandele A, Chiricuță I, Setlacec D. *Chirurgia ginecologică*. vol I. București: Ed. Medicală, 1981.
19. Zacharin RF. *Pelvic Floor Anatomy and the Surgery of Pulsion Enterocoele*. New York: Springer-Verlag, 1985.

SUTURĂ PERCUTANĂ CU TENOLIG® ÎN RUPTURILE TENDONULUI ACHILEAN

O. Alexa, B. Veliceasa, C. Puha, I. Popia
Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină
Disciplina Ortopedie-Traumatologie

PERCUTANEOUS REPAIR OF ACHILLES TENDON RUPTURE - A TECHNICAL NOTE (Abstract): The treatment of the acute ruptures of the achilleal tendon remains controversial. For the time being, there is no consent regarding the ideal therapeutic approach. The therapeutical procedure for the recent achilleal tendon tears varies between two possible solutions, one conservative and the other surgical. The choice between these is made based on the type of rupture and the experience of the surgeon. The conservative techniques can have good results in selected cases, but they produce a degree of elongation of the tendon, which may lead to improper functional results. The classical surgical treatment (the open technique) has the handicap of a relatively large, longitudinal incision, which is made in an area with relatively poor skin vascular supply. Also, the vascular supply of the tendon itself is based mainly on perforant, subfascial vessels, which are intercepted during the approach. Taking these facts into consideration, some new, minimally invasive (percutaneous) techniques, were imagined. The principles of the standard percutaneous technique consist of: 1) union of the ruptured ends without using a large surgical approach, thus also avoiding the drainage of the local hematoma and rushing the repair; 2) avoiding damaging of the tendon's vascular supply. This technique leads to a rapid transformation of the collagen fibers into elastic fibers, which are mechanically effective. We present in this paper the method which uses the TENOLIG® kit. This kit consists of two wires with anchors at one end and needles at the other end; two washers and two polyethylene disks for securing the distal end of the wire. We obtained good morphological (proven by MRI scan) and functional results with this technique. The postoperative protocol includes immobilization with the foot initially in equinus, then in normal position, with isometric muscle contractions and non-weight-bearing, then removal of the cast and wires at 45 days postoperatively and continuing the recovery by kinetotherapy. **Key words:** ACHILLES TENDON RUPTURE, PERCUTANEOUS SUTURE

Tratatamentul rupturilor acute de tendon achilean rămâne controversat, neexistând un consens referitor la metoda ideală de tratament. Atitudinea terapeutică ce poate fi urmată în cazul rupturilor recente ale tendonului achilean variază între două posibile soluții, tratament conservator sau chirurgical, iar alegerea se face în funcție de caz și de experiența personală a chirurgului.

Având în vedere că tehnicile chirurgicale clasice, sângerânde, se realizează printr-o

incizie mare, longitudinală, într-o zonă tegumentară slab vascularizată și luând în considerare faptul că vascularizația tendonului achilean este asigurată în special prin vase perforante subfasciale laterale și mediale, s-a propus folosirea unor tehnici chirurgicale mai puțin invazive - percutane.

Urmărindu-se mai mult de 15 ani rezultatele obținute prin aceste tehnici, Delponte (1), în 1992, a introdus o nouă tehnică de reconstrucție percutană a rupturilor tendo-

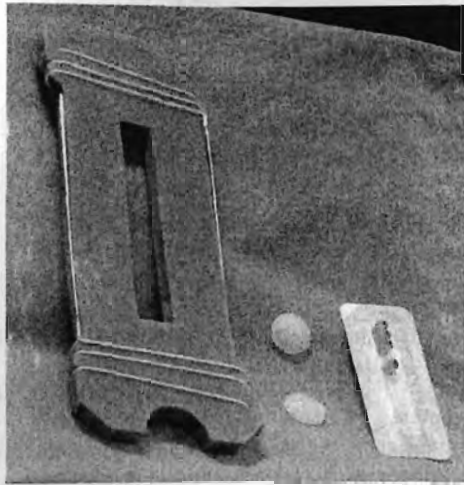


Fig. 1. Trusa TENOLIG

nului achilean. Principiile acestei tehnici sunt: unirea celor două capete de ruptură ale tendonului achilean fără a se folosi un abord chirurgical larg; evitarea devascularizării tendonului; păstrarea hematomului la nivelul rupturii, fapt ce duce la o vindecare rapidă. Tehnica minim invazivă permite o transformare rapidă a fibrelor de collagen în fibre elastice, eficiente din punct de vedere mecanic.

Pentru realizarea unei tenorafii percutane este necesară utilizarea unui „kit” ce conține ace speciale, fire de sutură, sisteme de blocare a firelor. Acestea sunt produse de firma Fournitures Hospitalieres, sunt de unică folosință și se comercializează sub denumirea de *TENOLIG*.

Trusa *TENOLIG* este formată din următoarele elemente (fig. 1.):

- fir cu diametrul de 0,8 mm cu o lungime de 36 cm având atașată o ancoră spre capătul proximal și care se continuă spre capătul distal cu un ac lung de 15 cm triunghiular, ușor curbat, ce poate fi modelat în funcție de necesități;
- o capsă perforată pentru blocare;
- un disc de polietilenă cu o suprafață convexă pentru a nu comprima excesiv pielea.

Un kit necesar pentru o tenorafie standard cuprinde 2 fire cu capse și discurile aferente.

TEHNICA CHIRURGICALĂ

Tenorafia percutană se recomandă a fi realizată în primele 8 zile după ruptura tendonului. Anestezia poate fi generală, loco-regională sau locală. Noi preferăm anestezia spinală. Pacientul este poziționat în decubit ventral pe masa chirurgicală. Pe fața anterioară a gleznei se așează un suport moale pentru a putea mobiliza mai ușor piciorul în timpul intervenției.

După izolare se identifică palpator zona în care tendonul achilean este rupt și cu un marker steril se trasează următoarele repere (fig. 2):

- poziția capetelor rupte ale tendonului;
- punctele de intrare ale firelor de sutură la aproximativ 6 cm proximal de zona de ruptură;
- punctele de ieșire ale firelor la 4-5 cm distal de zona de ruptură.

Se face o mică incizie de 5-6 mm pe fața posterolaterală a gambei, proximal de zona de ruptură, în locul marcat preoperator și se disecă țesutul celular subcutanat până la

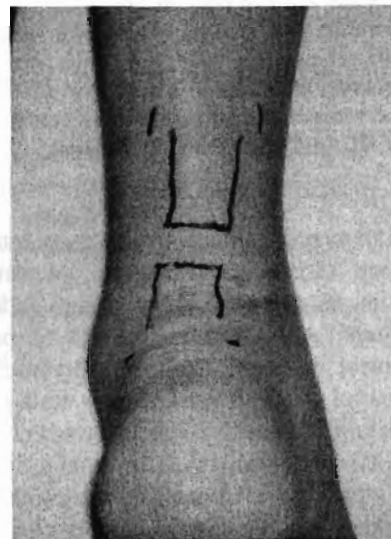


Fig. 2. Marcarea reperelor



Fig. 3. Introducerea acului și firului

nivelul peritendonului. Cu o pensă se mențin deschise marginile inciziei, evitând nervul sural. Acul se manipulează cu o pensă puternică sau cu un portac.

Inițial acul se introduce perpendicular pe tendon și apoi se avansează longitudinal, paralel cu marginile acestuia (fig. 3). În acest timp piciorul este menținut în poziție neutră. După trecerea de capătul proximal, se palpează acul la nivelul zonei de ruptură, se intră în fragmentul distal și apoi se rotește ușor spre lateral; se poziționează piciorul în equin și se scoate acul la nivelul reperului marcat distal. Acul este tras afară până ce ancora de pe firul de sutură se înfinge în capătul proximal al tendonului. Trebuie avut grijă, atât în timpul inciziilor, cât și în timpul introducerii acului să nu se lezeze pachetul vasculo-nervos tibial posterior care trece retromaleolar intern și nervul sural care-l găsim pe fața externă a gambei.

Se repetă procedura de introducere a firului de sutură pe partea internă a gambei (fig. 4).



Fig. 4. Plasarea ambelor fire

Se tensionează simultan capetele distale ale firelor; se plasează discurile cu fața convexă spre piele și se strâng capsele simultan. Este important de verificat calitatea



Fig. 5. Rezultat final

suturii după ce se eliberează firele. Prin flexia genunchiului se verifică dacă se obține equinul fiziologic, acesta fiind singurul criteriu privind refacerea corectă a tensiunii tendinoase. Firele se secționează la 2-3 cm de piele; se suturează inciziile proximale (fig. 5).

CONDUITĂ POSTOPERATORIE

Postoperator sutura este protejată printr-o imobilizare a gleznei în echin prin intermediul unei atele cruropodale ce poate fi plasată anterior sau posterior. Se va face profilaxia antitromboembolică până la reluarea mersului cu sprijin total pe membrul operat.

Perioada de recuperare postoperatorie poate se desfășoară conform următorului calendar:

Ziua 1 - 21:

- imobilizare în orteză cu piciorul în echin
- mers fără sprijin pe membrul inferior operat
- contracții musculare izometrice

Ziua 21 - 45:

- conversia imobilizării în orteză cu piciorul la 90 de grade
- se începe sprijinul progresiv pe membrul inferior operat
- mobilizarea zilnică a piciorului prin mișcări active și pasive de flexie dorsală și plantară

Ziua 45 (+/- 7 zile):

- suprimare Tenolig (secționare fire sub discuri, extragerea capetelor proximale sub anestezie locală)

Ziua 45 - 90:

- mers cu sprijin total cu purtarea de orteze plantare

• creșterea graduală a efortului fizic

• evitarea săriturilor pe membrul operat

Ziua 90 - 120:

- mers cu sprijin total fără orteze plantare
- reluarea graduală a activităților sportive (după ziua 90) și a activităților

competiționale (după ziua 120).

DISCUȚII

Tratamentul conservator al rupturilor tendonului achilean poate avea rezultate bune, dar de multe ori se însoțește de o oarecare alungire a tendonului ce este urmată de rezultate funcționale mediocre, așa cum demonstrează lucrările publicate de Inglis sau Kocher (2,3). Tratamentul chirurgical scade șansele de producere a unei rupturi iterative comparativ cu tratamentul conservator, însă este însoțit de o serie de complicații (4,5). Gebauer (6), într-un studiu pe 60 de cadavre, compară rezistența obținută folosind tehnicile Bunnell și Kessler, concluzionând că tehnica Bunnell oferă o rezistență mecanică mult mai bună, iar prin adăugarea tendonului mușchiului plantar lung se obține o rezistență sporită. Winter (7) compară rezistența mai multor tehnici de sutură: sutura tendonului achilean asociată cu ranforsare fascială, sutura simplă „cap la cap” și tratamentul conservator. Autorul observă că sutura asociată cu reîntărire fascială oferă o rezistență mult mai mare, cu rezultate bune în 87,4 % din cazuri.

Comparând tehnicile de chirurgie sângerândă cu cele percutane, Riedl (8) observă că rata de complicații locale a fost de 18% la pacienții tratați prin tehnici sângerândă față de 6% în cazurile în care s-au folosit tehnici percutane iar rata de ruptură iterativă a fost egală (4%). Rezultatele clinice nu au arătat diferențe între cele două tehnici, cu excepția unor modificări senzitive tranzitorii pe traiectul nervului sural în cazul variantei percutane. Perioada de spitalizare a fost mai mare în cazurile cu tratament sângerând față de cele cu tratament percutan. Autorul concluzionează că sutura percutană a tendonului achilean este o metodă sigură, care îmbunătățește rezultatele postoperatorii prin mobilizarea rapidă a pacienților.

Khan (9), studiind 12 trialuri ce au inclus 800 de pacienți cu rupturi ale tendonului achilean, a făcut o comparație între diferitele metode folosite în tratamentul acestei afecțiuni. Autorul observă o rată scăzută a rupturilor iterative în cazul tehnicilor sângerândă comparativ cu cele percutane. Pe de altă parte, tehnicile sângerândă au fost însoțite de o rată mai mare a complicațiilor incluzând infecții și modificări ale sensibilității tegumentare regionale. La rezultate similare ajunge și Kosanovi (10).

Bradley (11) a comparat rezultatele obținute la 15 pacienți tratați prin metode sângerândă cu cele de la 12 pacienți tratați prin sutură percutană. Folosind dinamometrul Cyber II, el nu a observat diferențe semnificative în ceea ce privește rezistența și forța tendonului achilean. Singurele complicații observate de acesta au fost prezența a două rupturi iterative înregistrate în cazul grupului tratat percutan.

Maes (12) folosește sistemul de sutură percutană Tenolig pe 124 de cazuri și a

observat o serie de complicații cum ar fi: rupturi ale firelor urmate de rerupturi ale tendonului în 12 cazuri, îndoirea harponului cu pierderea montajului în 5 cazuri. Rata de reruptură a fost similară cu cea din tratamentele conservatoare (10%), necroza tegumentară a fost observată la 10 cazuri iar lezarea nervului sural în 8 cazuri. Pe baza acestor rezultate autorul consideră că o tehnică chirurgicală care să folosească o incizie clasică este mult mai avantajoasă, permițând vizualizarea directă a tendonului și un control adecvat al reducerii.

În ceea ce privește conduita postoperatorie după sutura percutană a tendonului achilean, părerile sunt împărțite între imobilizarea postoperatorie urmată de kinetoterapie și renunțarea la imobilizare (13).

CONCLUZIE

Considerăm că tehnica suturii percutane este o intervenție chirurgicală indicată în rupturile recente ale tendonului achilean la pacienți tineri, fără modificări degenerescențe la nivelul tendonului.

BIBLIOGRAFIE

1. Delpont P, Potier L, de Poulpique P, Buisson P. Treatment of subcutaneous ruptures of the Achilles tendon by percutaneous tenorrhaphy. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1992; 78 (6): 404-407.
2. Inglis AE, Scott WN, Sculco TP. Ruptures of the tendo Achillis: an objective assessment of surgical and non surgical treatment. *J Bone Joint Surg* 1976; 58: 990-993.
3. Kocher MS, Bishop J. Operative versus nonoperative management of acute Achilles tendon rupture. *Am J Sports Med* 2002; 30: 783-790.
4. Wong J, Barrass V. Quantitative review of operative and nonoperative management of Achilles tendon ruptures. *Am J Sports Med* 2002; 30: 565-575.
5. Krueger-Franke M, Siebert CH, Scherzer S. Surgical treatment of ruptures of the Achilles tendon: a review of long-term results. *Br J Sports Med* 1995; 29 (2): 121-125.
6. Gebauer M, Beil FT, Beckmann J et al. Mechanical evaluation of different techniques for Achilles tendon repair. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007; 127 (9): 795-799.
7. Winter E, Weise K, Weller S, Ambacher T. Surgical repair of Achilles tendon rupture. Comparison of surgical with conservative treatment. *Arch Orthop Trauma Surg* 1998; 117 (6-7): 364-367.
8. Riedl S, Sandberger L, Nitschmann K, Meeder PJ. Suture of fresh Achilles tendon rupture. Comparison of open with percutaneous suture technique. *Chirurg* 2002; 73 (6): 607-614.
9. Khan JK, Fick D, Keogh A et al. Treatment of acute Achilles tendon ruptures. *J Bone and Joint Surg* 2005; 87: 2202-2210.

10. Kosanovi M, Smrkolj V. Percutaneous versus open repair of the ruptured Achilles tendon. *Am J Sports Med* 2005; 33: 1369-1379.
11. Bradley J, Tibone J. Percutaneous and open surgical repairs of Achilles tendon ruptures. A comparative study. *Am J Sports Med* 1990; 18: 188-195.
12. Maes R, Copin G, Averous C. Is percutaneous repair of the Achilles tendon a safe technique? A study of 124 cases. *Acta Orthop Belg* 2006; 72 (2): 179-183.
13. Kerkhoffs GM, Struijs PA, Raaymakers EL, Marti RK. Functional treatment after surgical repair of acute Achilles tendon rupture: wrap vs walking cast. *Arch Orthop Trauma Surg* 2002; 122 (2): 102-105.

NOUTĂȚI

BICARBONAT DE SODIU VERSUS SER FIZIOLOGIC ÎN PROFILAXIA NEFROPATIEI DE CONTRAST LA PACIENȚII CARE EFECTUEAZĂ ARTERIOGRAFIE CORONARIANĂ

Bicarbonatul de sodiu a fost propus ca metodă de profilaxie a nefropatiei de contrast, afecțiune relativ frecvent întâlnită în etiologia bolii renale ce poate presupune spitalizări și costuri crescute per pacient. Autorii au avut drept scop evaluarea eficienței bicarbonatului de sodiu comparativ cu cea a serului fiziologic în prevenirea nefropatiei de contrast la pacienți cu boală cronică de rinichi moderată până la severă, care efectuează o arteriografie coronariană. Studiul s-a desfășurat în intervalul 2 ianuarie 2006- 31 ianuarie 2007 și a înrolat 353 pacienți cu boală cronică de rinichi, care urmau să efectueze coronarografie. Criteriile de includere în studiu au fost: vîrsta de cel puțin 18 ani, rata de filtrare glomerulară de cel mult 60 mL/min/1,73 m², unul sau mai mulți factori asociați dintre: diabetul zaharat, antecedente de insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială sau vîrsta peste 75 de ani. 178 de pacienți au constituit lotul profilactizat cu bicarbonat de sodiu, iar ceilalți 175 pacienți au primit ser fiziologic. Pentru ambele loturi dozele au fost următoarele: 3 mL/kg cu o oră anterior procedurii, 1,5 mL/kg în timpul procedurii și timp de 4 ore după încheierea ei. End-point-ul primar a fost scăderea cu 25% a ratei de filtrare glomerulară după 4 zile de la expunerea la substanța de contrast față de ziua 1. End point-ul primar a fost prezent la 13,3% din grupul cu bicarbonat de sodiu și la 14,6% din grupul cu ser fiziologic (risc relativ 0,94; 95% interval de încredere, 0,55-1,60; P= 0,82). La pacienții selectați să primească bicarbonat de sodiu versus ser fiziologic rata de deces, ritmul de dializă, apariția infarctului miocardic și a evenimentelor cardio-vasculare nu au diferit cu mult la 30 de zile (1,7% vs 1,7%; 0,6 vs 1,1%; 0,6% vs 0% și 0% vs 2,2%) sau peste 30 zile până la 6 luni (0,6% vs 2,3%; 0,6% vs 1,1%; 0,6% vs 2,3% and 0,6% vs 1,7%) (P>0,10). Prin urmare, acest studiu ne indică faptul că serul bicarbonat nu este mai eficient decît serul fiziologic în procesul de hidratare urmărit în profilaxia nefropatiei de contrast la pacienții cu boală cronică de rinichi (Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300 (9): 1038-1046).

Oana Mihalache-Bostina

PLAGĂ AXILARĂ CU SECȚIUNE COMPLETĂ NERVOASĂ ȘI VASCULARĂ. REZULTATE FUNCȚIONALE. CAZ CLINIC

Mihaela Perțea, S. Luncă, C. Moroșanu

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

Clinica de Chirurgie Plastică și Microchirurgie Reconstructivă

Clinica de Urgențe Chirurgicale

Spitalul Clinic de Urgențe "Sf. Ioan" Iași

AXILLARY WOUND WITH COMPLETE VASCULO-NERVOUS SECTION. FUNCTIONAL OUTCOMES (Abstract): Axillary wound with complete vasculonervous section are rare in adults, males between 20 and 30 years being more affected. In children these lesions are even more rarely encountered. Immediate surgical repair of vascular and nervous sections is recommended. Neurological impairment may be severe when all nervous trunks in the axilla are affected. Recovery of the motor and sensitive deficit is a long process and is often partial, good functional outcome being rare. Recovery in children is supposed to be better due to a more rapid regenerative capacity of the nerves. We present the case of a 9-year-old boy with axillary wound and complete section of axillary artery, median, ulnar, radial and musculocutaneous nerves and medial cutaneous nerve of arm. Vascular reconstruction with venous graft and epiperineural nerve reconstruction was done. Kinetotherapy and physiotherapy was part of recovery treatment. Follow up at 15 months confirmed very good functional outcomes with almost complete motor and sensitive function of the limb. **Key words:** CHILD, AXILLARY WOUND, NERVES SECTION, OUTCOMES.

Plăgile la nivelul axilei cu secțiune completă vasculo-nervoasă sunt rare în populația adultă, fiind mai frecvente la sexul masculin cu vârste cuprinse între 20 și 30 de ani (1,2). La copil plăgile axilare sunt evenimente mult mai rare decît la adult (1,2,3). Tratamentul acestor leziuni se face în urgență, revascularizîndu-se membrul toracic afectat și practicîndu-se neurorafia trunchiurilor nervoase. Deficitul neurologic este grav, deoarece de cele mai multe ori sunt afectați toți nervii membrului toracic. Recuperarea deficitului motor și senzitiv este de lungă durată și adesea parțială, rezultatele funcționale foarte bune fiind rar întâlnite (2,3,4). O recuperare mai rapidă și cu rezultate mai bune este consemnată la copil, datorită capacității mari de regene-

rare axonală (2,3). Prezentăm cazul unui copil de 9 ani, care este operat în urgență pentru o plagă axilară cu secțiune completă de arteră axilară și nervi median, cubital, radial, musculocutan și brahial cutanat intern, cu rezultate funcționale la distanță foarte bune.

PREZENTAREA CAZULUI

Pacientul A.N., în vîrstă de 9 ani și jumătate, cu o greutate de 37 de kg, din mediu urban, se internează în urgență cu o plagă tăiată la nivelul axilei drepte (cade de pe o poartă, de la aproximativ 1,5 metri). Copilul este transportat la spital la aproximativ 45 de min de la accident, adus de familie. La locul accidentului, măsurile de prim ajutor sunt incorecte și insuficiente

(fiind tratat de familie). Pacientul nu prezintă antecedente personale patologice demne de consemnat.

În momentul internării în spital copilul prezenta sângerare importantă la nivelul regiunii axilare drepte, semne de șoc hipovolemic și semne de afectare nervoasă motorie și senzitivă la nivelul cotului, antebrațului și mâinii. Pacientul este transportat de urgență în sala de operație.

Sub anestezie generală se intervine chirurgical. Intraoperator, la nivelul axilei drepte se constată prezența unei plăgi contuze cu secțiune completă de arteră axilară și nervi median, cubital, radial, musculo-cutan și brachial cutanat intern. De asemenea, se constată secțiuni musculare la nivelul bicepsului brachial, brachialului anterior și câteva fascicule musculare din triceps.

Se practică reconstrucția arterei axilare cu grefon venos safen (fig. 1), și se reconstruiesc trunchiurile nervoase prin suturi di-

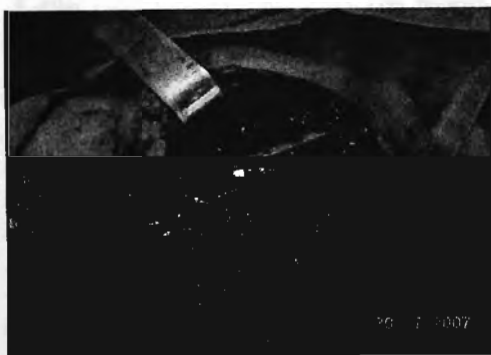


Fig. 1. Reconstrucție arteră axilară



Fig. 3. Cicatrice postoperatorie la 1an și 3 luni

recte epiperineurale (fig. 2). Se practică miografie primară, drenaj cu un tub, închiderea plăgii și imobilizare tip Velpeau.

Sub antibioterapie, vasodilatatoare și terapie anti-sluge, evoluția imediată favorabilă. În a-3-a zi postoperator se suprimă drenajul, în ziua a-5-a postoperator pacientul este externat. Pacientul este menținut cu imobilizare la nivelul umărului tip Velpeau, mobilizarea pasivă la nivelul degetelor și mâinii fiind începută din ziua a-7-a postoperator.

La o lună de la momentul operației se suprimă imobilizarea tip Velpeau și pacientul începe recuperarea kinetofizioterapică. Aceasta constă în mobilizarea pasivă a articulațiilor în vederea combaterii redorilor articulare, menținerii tonusului muscular, ulterior masaj, stimulări electrice. Evaluarea clinică la 1 an și 3 luni arată rezultate morfologice și funcționale foarte bune. Local, se constată prezența unei cicatricei postoperatorii elastice, suple, nedureroase,



Fig. 2. Reconstrucție trunchiuri nervoase



Fig. 4. Recuperare flexie cot



Fig. 5. Recuperare extensie pumn

fără aderențe la planurile profunde, cu hiperemie parțială (fig. 3).

Regenerarea nervoasă evaluată prin semnul Tinel și electromiografie arată o creștere axonală la nivelul nervilor median și cubital până la nivel mediopalmar, iar la nivelul nervului radial până în 1/3 distală a antebrațului. Sensibilitate este prezentă pe fețele volară și dorsală a antebrațului până la nivelul pumnului, cu hipoestezie în celelalte teritorii. La nivelul cotului, flexia/extensia sunt recuperate în proporție de 100% (fig. 4).

În ceea ce privește recuperarea mișcărilor la nivelul pumnului și mâinii am obținut următoarele rezultate: flexia/extensia pumnului posibilă pasiv și activ, flexia completă a degetelor cu limitarea extensiei active a acestora, la nivelul policelui flexie de 15 grade la nivelul articulației interfalangiene, cu limitarea adducției din articulația metacarpofalangiană și extensiei (fig. 5, 6).

DISCUȚII

Regenerarea axonală după secțiune este un complex de procese biologice. Viteza de creștere axonală diferă de la o specie la alta. La om aceasta este între 1 și 3 mm pe zi în funcție de nervul traumatizat și de vârsta pacientului. Studiile arată că nervul radial are o viteză de creștere de 3-4 mm/zi, nervul median de 2-3 mm/zi iar nervul cubital de 1mm/zi (2).

Rezultatele funcționale în cazul traumatismelor nervoase sunt influențate de o serie de factori dintre care cei mai impor-



Fig. 6. Recuperare flexie degete

tanți par a fi nivelul leziunii și vârsta pacientului (1,2,3). Pentru aprecierea rezultatelor nu trebuie neglijată nici etiologia traumatismului, leziunile asociate, tipul de nerv afectat, țesuturile asociate ale pacientului, asocierea la tratamentul chirurgical a celui kinetofizioterapic. Rezultatele sunt influențate și de precizia tehnicii microchirurgicale (3,5,6,7).

În ceea ce privește nivelul traumatismului s-a constatat că leziunile distale au rezultate funcționale mai bune decât cele proximale datorită distanței mai mari până la organele țintă, regenerarea axonală necesitând mai mult timp (1). Datele din literatură arată că la pacienții cu vârste mici se obțin cele mai bune rezultate funcționale (1,3,4,5). Acestea se datorează unei degenerări axonale mai mici și unei rate de regenerare mai mari (2). Plasticitatea corticală la copil este mai mare decât la adult. În nervul periferic al copilului presiunea axonală este mai mare, pe secțiune transversală țesutul fascicular ocupând o suprafață mai mare, de 80% la copil și doar 60% la adult (2,3,4,5,6,7). Extremitățile scurte ale copilului reprezintă distanțe mai mici pentru regenerarea nervoasă (3,7,8). Toți acești factori duc la creșterea numărului de rezultate funcționale bune și foarte bune în cazul traumatismelor nervoase la copil. Recuperarea funcțională și senzorială în cazul reconstrucțiilor nervoase este influențată și de tehnica folosită, astfel încât în cazul neurorafiilor termino-terminale, rezultatele bune scad cu vârsta pacientului, fiind de

95% la copil, 75% la adolescent și între 60-70% la adult (2,3,5,6,7,8). Calitatea recuperării este influențată, în toate cazurile indiferent de vârstă și de precizia alinamentului axonal și de absența tensiunii pe linia de sutură (3,4,5,6). Toate aceste date din literatură au fost confirmate și în cazul prezentat: copil în vârstă de 9 ani cu secțiunea completă a nervilor median, cubital și radial la nivelul axilar. Este operat în urgență cu refacerea tuturor elementelor lezate. La evaluarea de la 1 an și 3 luni rezultatele funcționale sunt foarte bune.

Asocierea la tratamentul chirurgical a kinetofizioterapiei îmbunătățește considerabil rezultatele funcționale în cazul traumatismelor nervilor periferici și plexului brahial (1,3,8). Tratamentul kinetofizioterapic trebuie să aibă în vedere toate cele trei deficite apărute ca urmare a lezării unui nerv: motor, senzitiv și vasculo-nutritiv. Principalele obiective ale kineto și fizioterapiei sunt: evitarea apariției deformărilor și atitudinilor vicioase, atrofiilor mușchilor paralizați. În cazul pacientului prezentat kinetoterapia s-a început din ziua a 7^a

postoperator, mai întâi la nivel distal (degete și mână) și apoi au fost construite orteze dinamice pentru toate segmentele afectate.

CONCLUZII

Se poate spune că repararea în urgență a tuturor structurilor lezate, în cazul plăgilor, obține cele mai bune rezultate. La copil sunt înregistrate cele mai bune rezultate funcționale datorită capacității foarte mari de regenerare, plasticității corticale mari, particularităților morfofuncționale nervoase, distanțelor scurte de creștere axonală. În cazul traumatismelor nervilor periferici și plexului brahial, asocierea tratamentului chirurgical cu cel kinetofizioterapic de lungă durată, duce la obținerea unor rezultate bune și foarte bune. Calitatea rezultatelor funcționale în cazul traumatismelor la nivelul nervilor periferici este influențată de vârsta pacientului, nivelul leziunii, leziunile asociate, tarele asociate ale pacientului, tehnica chirurgicală folosită. Prezența leziunilor asociate și complexe impune colaborarea cu specialiști din alte domenii (chirurși vasculari, ortopezi)

BIBLIOGRAFIE

1. Taylor CA, Braza D, Rice JB, Dillingham T. The incidence of peripheral nerve injury in extremity trauma. *Am J Phys Med Rehabil* 2008; 87: 381-385.
2. Ide C. Peripheral nerve regeneration. *Neurosci Res*. 1996; 25: 101-121.
3. Guerra WK, Baldauf J, Schroeder HW. Long-term results after microsurgical repair of traumatic nerve lesions of the upper extremities. *Zentralbl Neurochir* 2007; 68: 195-199.
4. Makinon SE. New directions in peripheral nerve surgery. *Ann Plast Surg* 1989; 22: 257-273.
5. Portincasa A, Gozzo G, Parisi D, Annacontini L, Campanale A, Basso G, Maiorella. Microsurgical treatment of injury to peripheral nerves in upper and lower limbs: a critical review of the last 8 years. *Microsurg* 2007; 27: 455-462.
6. Bolitho DG, Boustred M, Hudson DA, Hodgetts K. Primary epineural repair of the ulnar nerve in children. *J Hand Surg* 1999; 24A: 16-20.
7. Tajima T, Imai H. Results of median nerve repair in children. *Microsurg* 1989; 10: 145-146.
8. Lundborg G, Rosen B. Hand function after nerve repair. *Acta Physiol* 2007; 189: 207-217.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ CHIRURGICALĂ ÎN PLĂGILE CU RISC VITAL CU LEZIUNI MULTIPLE DE ORGAN. PREZENTARE DE CAZ

Iulia Munteanu¹, S. Ștefan¹, Anca Isloi², I.C. Coca³, Genoveva Baroi⁴,
L. Radu¹, A. Lăpușneanu¹, Camelia Tamaș⁵

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1. Clinica a III-a Chirurgicală

Centrul de Cercetare în Chirurgia Oncologică și Training în Chirurgia Generală

Secția IV Chirurgie

2. Clinica de Anestezie și Terapie Intensivă

4. Clinica de Chirurgie Vasculară

Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sf. Spiridon" Iași

3. Unitatea de Primire Urgențe

Spitalul Clinic de Urgență "Sf. Ioan" Iași

5. Clinica de Chirurgie Plastică și Microchirurgie Reconstructivă

SURGICAL THERAPEUTIC STRATEGY IN VITAL RISK POLYTRAUMA WITH MULTIPLE ORGAN INJURIES, CASE REPORT (Abstract): The medical interest for trauma pathology is increasing, due to the gravity of the given injuries. The surgical therapeutic strategy used is directly related to the localization and to the type of the trauma. The supplementary lesions and their vital risk also matter. The multidisciplinary team approach is the key to resolve this type of lesions with a good outcome. We recently observed an increasing tendency toward the rise of number and variety of patients with trauma, due to the great diversity of the etiopathogenic agents. The most important factor, during the assessment of a polytraumatized patient is to diagnose correctly the functional deficits of vital organs and establish the vital prognosis. It is necessary to adopt the best and fast therapeutic strategy in order to obtain rapid life-saving decisions. **Key words:** ABDOMINAL TRAUMA, MULTIPLE ORGAN INJURY, EMERGENCY, SHOCK

Traumatismele abdominale constituie un segment de actualitate al chirurgiei de urgență, prin aspectele severe ce pot apărea datorită complexității agenților traumatici.

Interesul medical pentru patologia traumatică este într-o creștere permanentă datorită gravității leziunilor întâlnite, a complexității terapiei aplicate; letalitatea este încă ridicată în politraumatisme (1); traumatismul ocupă stabil locul III în structura mortalității populației mondiale, pentru toate vârstele, jumătate din traume asociindu-se cu plăgi (2).

Dintre cauzele de deces post-traumatic, accidentele nespecificate reprezintă un procent de 12,3% pentru intervalul de vârstă 55-64 ani (3).

Atitudinea terapeutică adoptată este în funcție de localizarea și tipul leziunilor, de leziunile asociate și de riscul vital al acestora.

Echipa multidisciplinară rămâne factorul cheie pentru rezolvarea leziunilor de acest tip, cu precizarea unui management terapeutic adecvat soluționării în condiții de urgență a plăgilor cu leziuni multiple de organ, cu risc vital.

PREZENTAREA CAZULUI

Pacientul U.T., de 56 ani, salariat, cu domiciliul în comuna Scînteia, județul Iași, este adus cu ambulanța în Unitatea de Primire Urgențe (UPU), Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon”, cu stare de obnubilare, paliditate tegumentară, TA = 60/50 mmHg, puls absent la artera radială dreaptă prin plagă tăiată în treimea superioară antebraț drept, eviscerație post-traumatică completă prin plagă tăiată penetrantă abdominală.

Anamneza și examenul clinic obiectiv rapid al pacientului conduce la un prim bilanț al leziunilor și formularea următoarelor diagnostice de internare: politraumatism prin tăiere accidentală cu fierăstrău circular; șoc hemoragic; șoc traumatic; plagă tăiată penetrantă transversală abdominală; eviscerație completă post-traumatică; plăgi multiple jejuno-ileale tăiate cu secțiune completă sau incompletă; plagă zdrobită de cec; plagă tăiată treimea medie colon transvers; plagă tăiată treimea superioară antebraț drept cu secțiune completă de arteră radială, nerv radial și nerv median.

Explorările paraclinice efectuate în urgență evidențiază:

leucocite = 8080/ μ L,

eritrocite = 2,85 milioane/ μ L,

hematocrit = 2%, trombocite = 486.000/ μ L, limfocite = 16,7%, glicemie = 100 mg/dL,

uree = 42 mg/dL, creatinină = 0,78 mg/dL;

- sediment urinar: rare leucocite și cristale de acid uric, relativ frecvente hematii, rari cilindri hialino-granuloși.

Se inițiază în UPU reechilibrarea hidro-electrolitică și volemică, pansament compresiv hemostatic la nivelul antebrațului drept, pansament abdominal, vaccinare ATPA și se internează pacientul în urgență în Clinica a III-a Chirurgie.

Se formează o echipă medicală multidisciplinară, în componența căreia intră chirurg generalist, chirurg vascular, anestezist

și medic urgentist, care decid transportul pacientului direct în sala de operație, bilanțul lezional stabilind un scor CRAMS < 8, relevant pentru traumă majoră.

Sub intubație orotraheală se începe tratamentul chirurgical, realizat concomitent de către două echipe: o echipă de chirurgi generaliști pentru leziunile post-traumatice abdominale și o echipă de chirurgi vascolari, pentru leziunile vasculare și nervoase de la antebrațul drept.

Ca și cale de acces se folosește plaga abdominală care, după o corectă debridare și toaletă locală, se prelungește cranial, ombilico-xifoidian. La inspecția cavității abdominale se constată contaminarea masivă a peritoneului cu revărsat intraperitoneal de conținut intestinal, multiple secțiuni je-



Fig. 1. Eviscerație post-traumatică completă prin plagă tăiată penetrantă transversală abdominală, aspect intra-operator

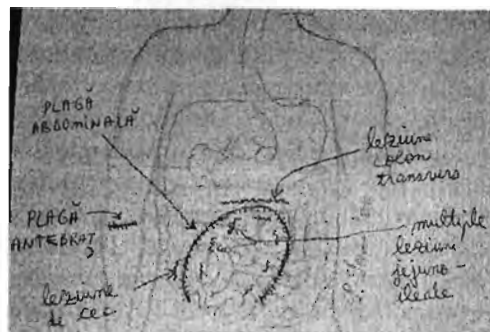


Fig. 2. Eviscerație post-traumatică completă prin plagă tăiată transversală abdominală, schema leziunilor



Fig. 3. Dehiscentă la nivelul plăgii operatorii pentru care s-a practicat sutură secundară

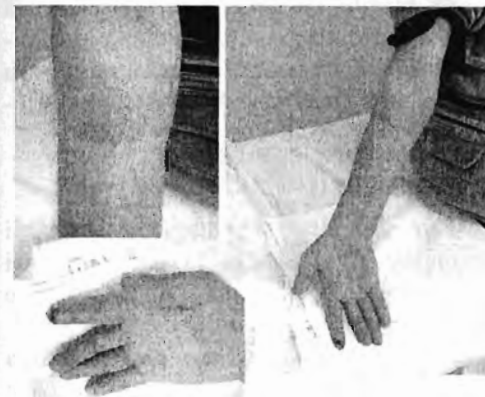


Fig. 5. Cicatrice postoperatorie treimea superioară antebraț drept; edem și necroză parțială index drept prin embolie arterio-arterială postoperatorie

juno-ileale (4 complete, 5 incomplete), plagă de cec fără interesarea mucoasei, secțiune de perete anterior treimea medie colon transvers, hematoma rădăcină de mezenter (fig. 1, 2).

S-au practicat: inițial hemostaza vaselor deschise, apoi enterectomie jejunală (35 cm); enterorafii multiple (5); colorafie de cec; colectomie segmentară de colon transvers; lavaj; drenaj peritoneal multiplu cu 4 tuburi: subfrenic, subhepatic, parietocolic stâng și în Douglas; sutura peretelui abdominal în plan total; ață la piele; pansament steril.

Echipa chirurgilor vascolari constată la explorarea plăgii tăiate din treimea superioară de față antero-externă a antebrațului



Fig. 4. Plagă operatorie cicatrizată per secundam

drept: secțiune completă a mușchilor supinatori și flexori, secțiune completă de arteră radială, secțiune nerv radial și median drept, fractură transversală incompletă de la unirea treimii proximale cu treimea medie radius drept. S-au practicat: plastie de arteră radială dreaptă cu petec venos, neurorafie, miorafie, drenaj local, pansament steril, imobilizare pe atelă gipsată (C.O. 339 / nr. 1993 / 12.07.2008).

Evoluția postoperatorie imediată a fost favorabilă, menținută cu antibioterapie empirică (INVANZ[®] 1 g, flacoane I/zi, timp de 5 zile), analgice și antiinflamatorii (DYNA-STAT[®] 20 mg flacoane II/zi, timp de 5 zile), terapie anticoagulantă (CLEXANE[®] 0,2ml fiole I/zi, timp de 5 zile, urmat de ASPENTER[®] 75 mg comprimate I/zi), antisecretozii: CONTROLOC[®] 40 mg flacoane II/zi; sondă de aspirație nazo-gastrică; tranzitul a fost reluat parțial la 4 zile postoperator și integral la 6 zile postoperator.

Evoluția postoperatorie a fost grevată de apariția unei dehiscente la nivelul plăgii postoperatorii, pentru care s-a practicat sutura secundară, la 17 zile de la intervenția primară (fig. 3, 4).

La 19 zile postoperator pacientul s-a externat cu recomandarea de a se adresa serviciului de chirurgie plastică pentru reconstrucția nervului median; s-a practicat neuroлизă, neurorafie mediană sub micro-

scop, sutură, drenaj, pansament steril, imobilizare (fig. 5).

PARTICULARITATEA CAZULUI

Particularitatea cazului constă în asocierea plăgii de treime superioară de antebraț drept cu secțiunea arterei radiale cu risc hemoragic letal precoce și eviscerația abdominală post-traumatică completă cu numeroase leziuni de organe cavitate abdominală, impresionantă la inspecție, dar care nu amenință imediat viața.

DISCUȚII

Asistăm la o tendință accentuată de creștere a numărului și a varietății politraumatismelor prin diversificarea agenților etiopatogenici. În bilanțul unui politraumatizat, de importanță decisivă este recunoașterea perturbării funcțiilor vitale cu stabilirea prognosticului vital prin aprecierea gravității leziunilor. Ulterior trebuie apreciat prognosticul local și funcțional, cu efectuarea tuturor manevrelor și măsurilor necesare realizării lor în maximă urgență.

Este necesară adoptarea unei strategii și tactici terapeutice care să conducă în timp util la urgentarea intervenției și a preparativelor preoperatorii pentru a mări șansele de salvare a bolnavului. Menționăm că pa-

cientul s-a prezentat în UPU la ora 17.20 și la 17.45 era în sala de operație sub intubație orotraheală.

Obiectivul bilanțului lezional este de a stabili gradul de urgență a diverselor tipuri de leziuni, necesar elaborării unui management terapeutic adecvat; au prioritate absolută leziunile cu risc vital precoce. Rapiditatea intervenției operatorii, cu explorarea sistematică a cavității abdominale și rezolvarea leziunilor după un bilanț general efectuat minuțios sunt esențiale pentru supraviețuirea pacientului.

În plăgile cu contaminare peritoneală maximă este necesară antibioterapie empirică prin utilizarea de antibiotice cu spectru larg pentru atenuarea riscului complicațiilor septic.

CONCLUZII

Prin dezvoltarea continuă a societății secolului XXI asistăm la explozia unei adevărate epidemii de politraumatisme care pun probleme din ce în ce mai complexe.

În acest context devine necesară tratarea unui politraumatizat în centre specializate cu echipe medicale pluri-disciplinare de înaltă calificare, ce pot aborda orice tip de leziune, indiferent de localizare și în timp util - deziderate necesare creșterii șanselor de supraviețuire în traumatisme grave.

BIBLIOGRAFIE

1. Schwartz SI, Shires G. *Principles of Surgery*. London: Bright, 2005, 1212.
2. Caloghera C. *Chirurgie de Urgență*. București: Ed ANTIB, 1993, 155.
3. Minino AM, Arias E, Kochanek KD, Murphy SL, Smith BL. *Deaths: Final Data for 2000. National Vital Statistics Reports*. National Center for Health Statistics Ed, 2002, 50 (15), 5-7.
4. Ong CL, Png DJ, Chan ST. Abdominal trauma - a review. *Singapore Med J* 1994; 35 (3): 269-270.
5. Holmes JF, Offerman SR, Chang CH. Performance of helical computed tomography without oral contrast for the detection of gastrointestinal injuries. *Ann Emerg Med* 2004; 43 (1): 120-128.
6. Rozycki GS, Shackford SR. Ultrasound, what every trauma surgeon should know. *J Trauma* 1996; 40 (1): 1-4.
7. Sahdev P, Garramone RR, Schwartz RJ, Steelman SR, Jacobs LM. Evaluation of liver function tests in screening for intra-abdominal injuries. *Ann Emerg Med* 1991; 20 (8): 838-841.
8. Goldberger JH, Bernstein DM, Rodman GH, Suarez CA. Selection of patients with abdominal wounds for laparotomy. *J Trauma* 1982; 22 (6): 476-480.
9. Nance FC, Martin HW, Johnson LW. Surgical judgment in the management of penetrating wounds of the abdomen: Experience with 2,212 patients. *Ann Surg* 1974; 179: 639-646.

CHIST OVARIAN GIGANT ASOCIAT CU SARCINA

Cristina David, Ivona Lupașcu, Demetra Socolov, Valeria Vișan

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

Clinica a II-a Obstetrică - Ginecologie

LARGE OVARIAN CYST ASSOCIATED WITH PREGNANCY. CASE REPORT (Abstract): The incidence of adnexal masses in pregnancy is rather low. The diagnosis has become more common with the routine use of ultrasonography in prenatal care. The management of adnexal masses during pregnancy remains controversial. Ultrasonography can characterise correctly the adnexal mass and avoid antepartum surgery. We present the case of a 32 years old gravida, IV gesta, I para, with an ovarian cystic tumour that enlarged during pregnancy from 7 cm to 20 cm. The tumour was correctly characterised by ultrasound exam (Sassone 3) and surgery was not indicated. The pregnancy evaluated well and the patient delivered at term by c. section and ovariectomy was also performed. The postpartum evolution was good. **Key words:** ADNEXAL MASSES, PREGNANCY, ULTRASOUND

Depistarea maselor anexiale asociate sarcinii a devenit din ce în ce mai frecventă, odată cu introducerea în practica obstetricală curentă a examinării ecografice trimestriale, în cadrul consultației prenatale.

Aproximativ 1-4% dintre femeile gravide sunt diagnosticate cu mase anexiale (1,2,3). Majoritatea acestor mase anexiale sunt reprezentate de corpul gestativ sau de chisturi ovariene funcționale, care dispar de regulă după 16 săptămâni de gestație. Unele dintre aceste mase anexiale persistă și 1-8% dintre cele persistente sunt tumori maligne (1,2,3).

PREZENTAREA CAZULUI

Gravida T.M. 32 de ani, din mediul urban, cu studii medii, căsătorită, se prezintă la medicul specialist ginecolog pentru dureri în fosa iliacă dreaptă și amenoree secundară. Din antecedentele personale fiziologice reținem: menarha instalată la 14 ani, cicluri menstruale regulate (28 zile) și menstruații cu durată și flux moderate. Antecedentele obstetricale relevă două avorturi la cerere și o sarcină oprită în evoluție la 12 săptămâni, soldată cu avort spontan. Antecedentele patologice relevă un chist ovarian drept diagnosticat în urmă cu un an și tratat timp de 3 luni cu progestative de sinteză (Duphaston) și 7 luni cu contraceptive orale. Antecedentele heredocolaterale evidențiază prezența hipertensiunii arteriale în familie.

Examenul clinic general nu evidențiază elemente patologice. Examenul clinic genital pune în evidență organe genitale externe cu modificări de sarcină (hiperpigmentare, colorație violacee, imbibiție de sarcină), uter mărit de volum cât o sarcină de 6 săptămâni, consistență păstoasă, mobil, nedureros și parauterin drept o formațiune rotundă, elastică, mobilă, cu diametrul de aproximativ 7 cm, cu șanț de delimitare față de uter.

Testul imunologic de sarcină este pozitiv, valoarea serică a β HCG este de 15000 UI, ecografia endovaginală pune în evidență



Fig. 1. Sarcină 6 săptămâni, chist ovarian drept sac gestațional intrauterin – 6 săptămâni, embrion prezent cu LCC – 6 săptămâni și 5 zile și MCE – 170/min, vezicula vitelină de aspect normal, cu diametrul de 3,2 mm, trofoblastul cu aspect normal, corpul gestativ situat pe ovarul stâng (1,9 cm), iar la nivelul ovarului drept, formațiune anecogenă cu contur regulat, cu diametrul 7 cm, grosimea peretelui chistic 2 mm, scor Sassone- 3, IR artera ovariană-0,62 (fig. 1).

Constantele sanguine și urinare și testele serologice pentru trimestrul I de sarcină au fost în limite normale.

În urma examenului clinic și paraclinic se stabilește diagnosticul de sarcină 6 săptămâni în evoluție, chist ovarian drept.

Gravida este încadrată în categoria gravidelor cu risc obstetrical crescut, având în vedere asocierea sarcinii cu patologia anexială.

Pacienta a urmat tratament de menținere a sarcinii (Utrogestan 4 cp/zi) și a primit suplimentul alimentar al gravidei sănătoase (Elevit 1 cp/zi).

A efectuat controale medicale periodice, obligatorii în cadrul consultației prenatale.

Ecografia efectuată la 12 săptămâni de sarcină a evidențiat morfologie fetală normală, concordantă vârstei sarcinii, fald nuchal 1,4 mm, placentă cu aspect normal și lichid amniotic în cantitate normală; parauterin drept, formațiune anecogenă cu contur regulat, cu diametrul de 10,3 cm (fig. 2).

Din punct de vedere clinic, gravida pre-



Fig. 2. Sarcină 12 săptămâni, chist ovarian drept zenta dureri de intensitate redusă în fosa iliacă dreaptă și flancul drept.

Deși dimensiunile chistului ovarian crescuteră s-a luat decizia atitudinii expectative și a monitorizării cazului.

În trimestrul al doilea, la 16 săptămâni de gestație, triplul test a relevat valori normale ale β HCG, estriolului și a fetoproteinei.

Examenul ecografic efectuat la 22 de săptămâni de gestație a relevat biometrie și morfologie fetală în limite normale, placentă fundică cu grad de maturitate 0, fald amniotic 6 cm, cordon ombilical normal conformat, cavitate amniotică neregulată, iar parauterin drept, o formațiune chistică cu aceleași caractere ca și la examinările ecografice anterioare, cu diametrul de 12 cm (fig. 3).

Sarcina a evoluat normal; la 32 de săptămâni s-a repetat examenul ecografic care a pus în evidență biometrie fetală cores-



Fig. 3. Sarcină 22 săptămâni, chist ovarian drept



Fig. 4. Sarcină 32 săptămâni, chist ovarian drept



Fig. 6. Sarcină 36 săptămâni, chist ovarian drept

punzătoare vârstei de sarcină, starea bună a fătului, lichid amniotic în cantitate normală, IR în artera ombilicală 0,56 (fig. 4).

Formațiunea tumorală ovariană dreaptă s-a menținut, dar a fost dificil de vizualizat și evaluat, din cauza uterului gravid.

La 36 de săptămâni de gestație s-a instalat simptomatologia de iminență de naștere prematură (CUD nesistematizate, dureri în flancul drept). Ecografia abdominală a evidențiat sarcină 36 săptămâni asociată cu chist ovarian drept (fig. 5-6).

Gravida a fost spitalizată și s-a administrat medicație tocolitică. Monitorizarea fetală a arătat o evoluție bună a stării fătului.

La 38 de săptămâni de gestație s-a luat decizia terminării sarcinii prin operație cezariană; s-a extras un nou născut viu, de sex feminin, greutate 3000g, scor APGAR 9. Intraoperator s-a constatat o formațiune chistică ovariană dreaptă cu perete neted, cu conținut mucinos, cu diametrul de 20 cm, ovar stâng de aspect normal; s-a practicat ablația chistului ovarian drept.

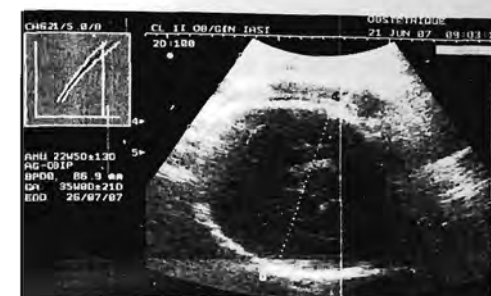


Fig. 5. Sarcină 36 săptămâni, chist ovarian drept



Fig. 7. Chistadenom mucinos asociat sarcinii (cu diametru de circa 20 cm)

Diagnosticul anatomopatologic a fost de chistadenom mucinos cu focare micropapilare benigne (fig. 7).

Evoluția postoperatorie a pacientei a fost favorabilă și a fost externată a 7-a zi post-operator, cu stare generală bună.

DISCUȚII

Asocierea maselor anexiale cu sarcina este raportată în literatura de specialitate ca având frecvență variată: de la 1 la 25 până la 1 la 8000 de sarcini sau 1 la 112 nașteri (4,5).

Această mare variabilitate este determinată de diferențele în definirea maselor anexiale. Majoritatea studiilor de referință iau în discuție masele anexiale cu diametrul mai mare de 5 cm. Deși există și mase anexiale cu diametrul mai mic de 5 cm asociate sarcinii, acestea nu sunt clinic semnificative și nu s-au pus în evidență tumori maligne în aceste cazuri. De asemenea, masele anexiale cu diametrul mai mic de 5 cm asociate sarcinii, au tendința de a regresa

spontan (1). Cele mai frecvente mase anexiale asociate sarcinii sunt teratoamele mature, chisturile mucinoase sau seroase (1).

Progresele înregistrate în examinarea ecografică (aparatură și transductor performante, ecografie endovaginală, rezoluție îmbunătățită a imaginii, examinare în modul Doppler) au creat posibilitatea diagnosticării și caracterizării ecografice mai fidele a maselor anexiale, în vederea unui diagnostic diferențial benign/suspect. Majoritatea maselor anexiale sunt diagnosticate în primul sau al doilea trimestru de sarcină și doar 4% dintre acestea sunt diagnosticate în trimestrul al treilea (4,6,7,8,9).

Caracterizarea ecografică corectă a unei mase anexiale asociată sarcinii, poate evita o intervenție chirurgicală antepartum.

Conduita în cazul maselor anexiale asimptomatice asociate sarcinii rămâne totuși controversată și depinde de vârsta sarcinii, de apariția complicațiilor masei anexiale (torsiune, hemoragie, ruptură sau infecție) și de caracterul benign sau suspect al masei anexiale.

Atitudinea clasică constă în laparotomie cu ablația masei anexiale, în jurul vârstei de 16-20 săptămâni de gestație. Intervenția chirurgicală este practică în scopul excluderii diagnosticului de malignitate și pentru a preveni complicațiile tumorii ovariene (torsiune, ruptură, malignizare).

Torsiunea este întâlnită în 7-28% dintre cazuri, malignitatea în 2-8% din cazuri, iar complicațiile sarcinii în 10-30% din cazuri (10, 11).

La rândul său, laparotomia în cursul sarcinii presupune o serie de complicații: iminență de avort, avorturi spontane, nașteri premature (10-25%), ruptura prematură a membranelor (1, 12).

Se discută de asemenea oportunitatea intervențiilor chirurgicale laparoscopice în primul trimestru de sarcină, cu explorarea și tratarea masei anexiale, deși presiunea

intraperitoneală ridicată (pneumoperitoneul) implică anumite riscuri pentru sarcină (13,14).

Deși multe servicii medicale raportează cazuri de mase anexiale asociate sarcinii, nu există încă un protocol în ceea ce privește conduita în aceste cazuri.

Diverse studii au relevat valoarea predictivă a unor factori pentru persistența maselor anexiale pe parcursul sarcinii. Acești factori predictivi sunt: prezența simptomatologiei clinice, complexitatea ecografică a tumorii ovariene și tratamente de stimulare a ovulației în antecedente (10).

Determinarea CA₁₂₅ precum și examinarea în modul Doppler nu au valoare diagnostică în cazurile de mase anexiale asociate sarcinii (1,15,16,17).

În cazul prezentat, atitudinea expectativă și monitorizarea masei anexiale pe parcursul întregii sarcini au fost dictate de caracteristicile ecografice ale tumorii chistice ovariene (scor Sassone 3), care nu au evidențiat elemente suspecte și de absența complicațiilor tumorii chistice sau ale sarcinii.

CONCLUZII

Frecvența maselor anexiale asociate sarcinii este relativ redusă și majoritatea acestora sunt de natură benignă.

Diagnosticul ecografic al maselor anexiale în sarcină a devenit frecvent, ca urmare a standardizării examinării ecografice în cadrul consultației prenatale.

Conduita în cazurile de mase anexiale asociate sarcinii, depinde de vârsta sarcinii, de complicațiile survenite și de caracterul benign sau suspect al masei anexiale.

Caracterizarea ecografică a maselor anexiale asociate sarcinii este deosebit de importantă și utilă pentru estimarea riscului de malignitate și pentru indicația de intervenție chirurgicală antepartum.

În cazul indicației chirurgicale, laparoscopia este la fel de sigură ca și laparotomia.

BIBLIOGRAFIE

1. Mayo-Smith W, Peipert J, Gordinier M. Adnexal masses in pregnancy: surgery compared with observation. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1098-1103.
2. Whitecar MP, Turner S, Higby MK. Adnexal masses in pregnancy: a review of 130 cases undergoing surgical management. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 19-24.
3. Sherard GB 3rd, Hodson CA, Williams HJ, Semer DA, Hadi HA, Tait DL. Adnexal masses in pregnancy: a 12 years experience. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 358-363.
4. Usha Raina, Anjali T, Shakun T. An interesting case of large ovarian tumour with term pregnancy. *J Obstet Gynecol Ind* 2003; 53: 278-279.
5. Dessole S, Capobianco G, Milia L et al. Giant ovarian tumour complicating late pregnancy: a case report. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 665-667.
6. Hill LM, Connors-Beatty DJ, Nowak A, Tush D. The role of ultrasonography in the detection and management of adnexal masses during the second and third trimesters of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 703-707.
7. Cohen L, Fishman DA. Ultrasound and ovarian cancer. *Cancer Treat Res* 2002; 107: 119-132.
8. Bromley B, Benacerraf B. Adnexal masses during pregnancy: accuracy of sonographic diagnosis and outcome. *J Ultrasound Med* 1997; 16: 447-452.
9. Leiserowitz GS, Xing G, Cress R et al. Adnexal masses in pregnancy: how often are they malignant? *Gynecol Oncol* 2006; 101: 315-321.
10. Bernhard Lisa, Klebba Peggy, Gray Diana, Mutch D. Predictors of persistence of adnexal masses in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 585-589.
11. Platek DN, Henderson CE, Goldberg GL. The management of a persistent adnexal mass in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1236-1240.
12. Agarwal N, Parul Kriplani A, Bhatla N, Gupta A. Management and outcome of pregnancies complicated with adnexal masses. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 267: 148-152.
13. Peternelj-Marinsek S, Ribic-Pucelj M, Omahen A. Surgical treatment of adnexal masses in pregnancy- the role of laparoscopy management. *Slov Med J* 2002; 71: 219-225.
14. Ribic-Pucelj M, Tomazevic T, Vogler A, Kobal B, Omahen A, Vrtacnik-Bokal E. Laparoscopic treatment of adnexal masses. In: Ribic-Pucelj M, Tomazevic T, Keckstein J2, eds. *8th International basic and advanced course on gynecological endoscopic surgery. Book of proceedings*. Ljubljana: Slovene Society of Reproductive Medicine. 2001: 69-73.
15. Aslam N, Ong C, Woelfer B, Nicolaides K, Jurkovic D. Serum CA₁₂₅ at 11-14 weeks of gestation in women with morphologically normal ovaries. *Br J Obstet Gynecol* 2000; 107: 689-690.
16. Giuntoli RL 2nd, Vang RS, Bristow RE. Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 492-505.
17. Grigg A. Special issues in pregnancy. In Abeloff M. *Clinical Oncology*. 3rd ed. Churchill Livingstone, 2004.

LEZIUNI MIOCARDICE INDUSE DE CĂTRE STRESUL OXIDATIV LA ȘOBOLAN – STUDIU MORFOPATOLOGIC EXPERIMENTAL

M. Balasanian¹, Magda Bădescu², Gioconda Dobrescu³

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1. Institutul de Boli Cardiovasculare "Prof. Dr. George I. M. Georgescu" Iași

2. Disciplina de Fiziopatologie

3. Disciplina de Histologie

MYOCARDIAL INJURIES INDUCED BY OXIDATIVE STRESS IN RAT – EXPERIMENTAL MORPHOPATHOLOGICAL STUDY (Abstract): Oxidative stress is a phenomenon significantly involved in several clinical conditions such as ischemic heart disease and myocardial reperfusion. **Purpose:** Creating an animal model of oxidative stress based on three methods: exertional (swimming), habitual (light exposure), and corticotropine injections. **Material and methods:** 40 Wistar adult rats, weighting between 210-315 g, were subjected to either none (control group), swimming, light exposure or corticotropine injections for six weeks, then the animals were sacrificed and a light and electronic microscopic examination of the myocardium and ascending aorta were performed. **Results:** Histological features of myocardial reperfusion injury were obtained in all cases and not in the control group. **Conclusion:** All three methods consistently induce myocardial morphological injuries similar to that of the ischemia-reperfusion phenomenon, mainly the exposure to light and corticotropine injections, and mainly in the females. **Key words:** MYOCARDIAL OXIDATIVE STRESS, FREE RADICALS, ISCHEMIA – REPERFUSION INJURY

Stresul oxidativ se caracterizează prin exces de radicali liberi. Acest fenomen induce anomalii celulare biochimice, morfologice și funcționale, și are astfel contribuții semnificative în multe procese patologice, printre care ateroscleroza, boala cardiacă ischemică și reperfuzia miocardică, hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă, boli inflamatorii, procesul natural de îmbătrânire (1).

Radicali liberi sau oxidanți sunt substanțe înalt reactive și instabile din punct de vedere chimic, ca urmare a prezenței unui singur electron pe orbita externă a unuia dintre atomii săi, numit electron impar. Cedează acest electron oricărui substrat, printr-o reacție de oxidare a acestuia

din urmă, putând astfel genera alți radicali liberi, prin reacții în lanț, determinând leziuni și moarte celulară. Se formează constant și în cantități mici în organism în condiții fiziologice, în celulele cardice, endoteliul și celulele musculare netede vasculare, polinucleare. Principala lor sursă este lanțul respirator mitocondrial și sunt inactivate de către mecanisme endogene antioxidante. Provin din reducerea oxigenului molecular - speciile reactive de oxigen de tipul superoxid, hidroxil, peroxid de hidrogen, sau derivă din oxidul nitric - speciile reactive de nitrogen, de exemplu peroxinitrit (1,2).

În condiții patologice, de tipul ischemiei și reperfuziei miocardice, radicalii liberi se formează în exces sau prin deprimarea me-

canismelor antioxidante endogene, rezultând stres oxidativ, cu efecte nocive directe sau indirecte. Cele directe constau în peroxidarea lipidelor membranare, a proteinelor de transport membranar sau a enzimelor, alterarea pompelor de Na^+/K^+ sarcolemală și de Ca^{2+} sarcolemală și din rețiculul sarcoplasmic adenozin-trifosfat (ATP) dependente, inducând exces de calciu intracelular. Cele indirecte se referă la inactivarea oxidului nitric, activarea neutrofililor, tromboze microvasculare (1,3,4,5).

Ischemia miocardică se definește prin scăderea sau oprirea aportului de sânge, deci de oxigen și nutrienți, către miocard. Este un proces dinamic, tranzitor sau permanent, și dacă este severă și durează suficient timp, induce necroză celulară. Efectele sale celulare poartă denumirea de leziune de ischemie (6).

Reperfuzia miocardică reprezintă fenomenul de revenire rapidă a sângelui oxigenat în miocardul ischemic, ceea ce va determina fie restituția tisulară chiar integrală, fie perpetuarea leziunilor celulare, fenomen paradoxal, denumit leziune de reperfuzie. Fiziopatologic, mecanismul principal constă în reintroducerea brutală a oxigenului molecular într-un mediu celular deprivat de oxigen, deci ischemic - paradoxul oxigenului. Apar alterări celulare severe și potențial ireversibile prin stres oxidativ. Situații clinice în care se poate întâlni o astfel de leziune sunt, de exemplu, infarctul miocardic acut reperfuzat, angina pectorală, cardioplegia și circulația extracorporeală. În studiile experimentale și clinice se utilizează frecvent termenul de leziune de ischemie-reperfuzie, deoarece nu totdeauna pot fi ușor diferențiate, iar reperfuzia urmează ischemiei (1,3,4,5,7).

Din punct de vedere morfopatologic, necroza miocardică, consecință a ischemiei severe și prelungite sau a reperfuziei, se caracterizează prin trei forme: necroza de coagulare, necroza în benzi de contracție și

miocitoliza.

Necroza de coagulare este patognomonică infarctului miocardic acut. Apare ca urmare a ischemiei severe și prelungite prin ocluzia unei artere coronare epicardice. Se caracterizează prin oprirea miocitelor în faza de relaxare. Histologic se observă alun-girea celulelor miocardice și a miofibrilelor, picnoza nucleilor, prezența de mitocondrii cu densități amorfe mari și fără depozite de calciu, congestie vasculară, infiltrate cu neutrofile.

Necroza în benzi de contracție sau miocitoliza de coagulare apare ca rezultat al unei ischemii severe urmate de reperfuzie spontană sau terapeutică. Se caracterizează prin oprirea miocitelor în stare de contracție, ca urmare a creșterii cantității de calciu ce intră în citosolul celulelor. Este leziunea caracteristică reperfuziei. Histologic se observă miofibrile contractate, cu aspect de benzi de contracție, leziuni mitocondriale cu depozite de calciu, congestie vasculară importantă, infiltrat important și precoce cu neutrofile.

Miocitoliza apare în ischemia ce evoluează fără necroză și de obicei fără leziuni microscopice.

Examinarea în microscopie electronică relevă modificări secvențiale în necroză cardiacă. În primele 20 de minute de ischemie apar modificări celulare reversibile odată cu restaurarea fluxului sangvin: scad numărul și dimensiunile granulelor de glicogen, apare edem celular, tumefierea și distorsionarea rețiculului sarcoplasmic și a mitocondriilor. După 60 de minute de ischemie, mitocondriile prezintă soluții de continuitate, cu agregate amorfe; se marginalizează cromatina nucleară și se relaxează miofilamentele. În primele două ore de ischemie unele leziuni devin ireversibile. Se constată pierderea cristelor mitocondriale, miofilamentele devin subțiri, fracționate, distorsionate. Se dizolvă joncțiunile strânse din discurile intercalate. Ce-

lulele afectate ireversibil sunt edemațiate (mari), cu sarcolemă detașată și cu soluții de continuitate (3,5).

Se poate astfel afirma că leziunea de ischemie se caracterizează prin necroză de coagulare, cu miofibrile palide și relaxate și cu prezervarea structurii celulare. Leziunea de reperfuzie se caracterizează prin necroză în benzi de contracție, tumefiere celulară, tumefiere și fragmentare a mitocondriilor, cu criste mitocondriale tumefiate și tubulare, densități amorphe mari și depozite de calciu în mitocondrii, și dezintegrarea celulelor. Frecvent întâlnită este hemoragia intramiocardică localizată în zona de necroză. Este prezentă apoptoza accelerată a cardiomiocitelor (3,4).

MATERIAL ȘI METODE

Evaluarea efectelor morfologice miocardice induse de către stresul oxidativ s-a realizat printr-un studiu experimental efectuat pe 40 de șobolani albi adulți, de ambele sexe, rasa Wistar, cu greutatea cuprinsă între 210-315 g. Șobolanii au fost repartizați în număr egal în 4 loturi, a câte 10 femele și 10 masculi, după cum urmează:

- Lotul martor;
- Lotul I, supus stresului prin înnot, timp de 30 de minute zilnic;
- Lotul II, la care s-a administrat un analog sintetic de corticotropină (ACTH): Synacten Depot* subcutanat 0,30 U.I./100 g greutate corporală, 3 administrări/săptămână;
- Lotul III, la care s-a aplicat stres prin alternanța lumină-întuneric, realizat cu ajutorul unui dispozitiv automat care asigură aprinderea unui bec timp de 10 minute, urmate de 10 minute de întuneric.

Experimentul, cu o durată de 6 săptămâni, a fost efectuat în condiții adecvate de laborator la Catedrele de Fiziopatologie și Morfopatologie ale Universității de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași.

Animalele de experiență au primit hrană standard și au fost corect hidratate. La final

au fost sacrificate cu eter etilic sub un clopot de sticlă. Investigația morfologică s-a realizat prelevând fragmente de miocard ventricular și de aortă, care au fost prelucrate după metoda standard. Pentru studiul în microscopia optică, fragmentele de 10 micrometri grosime au fost fixate și examinate în patru colorații: hematoxilin-eozină (HE), Van Gieson (VG) pentru fibrele de collagen, Gömöri pentru fibrele de reticulină, și Lei pentru aprecierea fuxinofiliei, care evidențiază celulele miocardice necrozate. Pentru studiul în microscopia electronică, după prelucrarea standard, fragmentele tisulare au fost contrastate cu acetat de uranil și citrat de plumb.

REZULTATE

A. ASPECTE DE MICROSCOPIE OPTICĂ

Modificări miocardice: la șobolanii din lotul I - înnot, masculi, s-au constatat congestie, arteriole cu perete îngroșat și omogenizat, fibre ondulate, celule apoptotice, și zone fuxinofile în colorația Lie. Zonele fuxinofile au fost situate predominant sub-endocardic, relevând zone de necroză focală, parțială sau totală a benzilor contractile. Zonele fuxinofile au fost remarcate și în pereții arteriolelor îngroșate. În interiorul acestor zone, în vecinătatea lor, cât și la distanță, în interstițiu, s-a observat prezența unui infiltrat inflamator cronic polimorf, dispus nodular sau difuz, alcătuit din monocite, macrofage, fibroblaste, polimorfocelulare și mai rar din plasmocite. Două animale au prezentat infiltrate hemoragice în jurul zonelor fuxinofile. La șobolanii femele au fost constatate aspecte similare, însă, ca și particularități, zonele fuxinofile au fost mai extinse, inclusiv dispuse periferic subepicardic; arteriolele cu perete îngroșat au fost mai numeroase, ca și numărul de fibroblaste și de fibre de reticulină din interstițiu, acestea din urmă formând adevă-

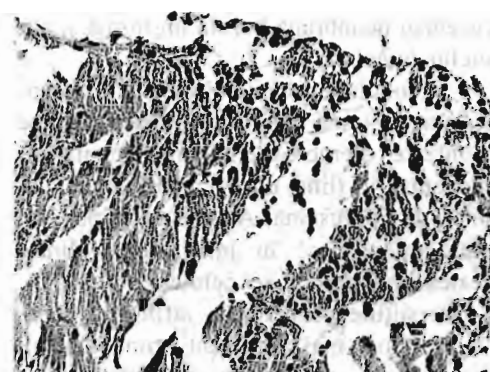


Fig. 1. Șobolan femelă, lotul cu ACTH, miocard, HE x 10; infiltrat inflamator nodular în vecinătatea fibrelor fuxinofile

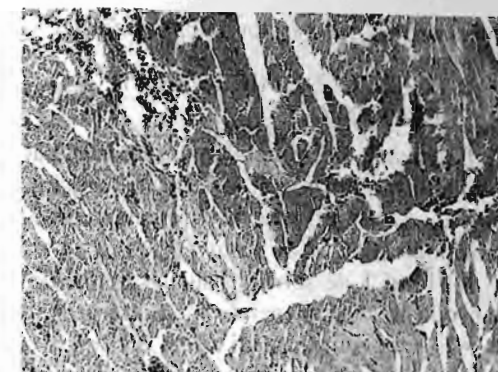


Fig. 2. Șobolan femelă, lotul cu ACTH, miocard, HE x 10; infiltrații hemoragice la periferia zonelor fuxinofile

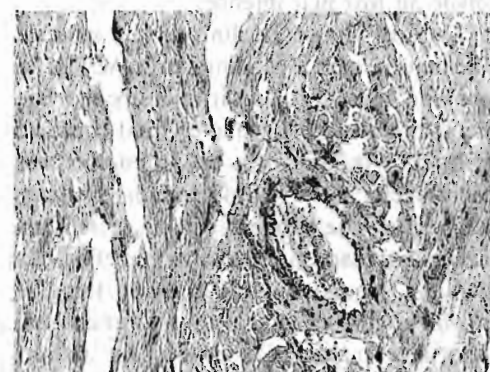


Fig. 3. Șobolan femelă, lotul cu ACTH, colorație Lie x 10; arteriolă cu perete îngroșat, zone Lie pozitive

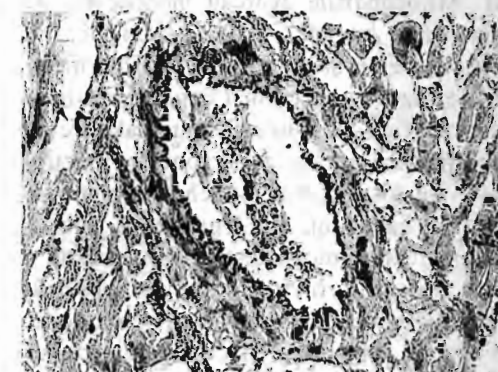


Fig. 4. Șobolan femelă, lotul cu ACTH, miocard, colorație Lie x 20; detaliu din figura precedentă

rate rețele în jurul cardiomiocitelor.

În cadrul lotului II - ACTH, s-au constatat aceleași leziuni, însă mai importante decât la lotul I. La șobolanii masculi, zonele fuxinofile au fost mai extinse, interesând cardiomiocite izolate și benzi de cardiomiocite. Au fost prezente numeroase celule apoptotice, fiind însoțite de edem vascular parietal și de infiltrate inflamatorii mai discrete. Șobolanii femele au prezentat leziuni mai importante față de cei masculi, asociind infiltrate hemoragice (fig. 1, 2, 3 și 4). Unele cardiomiocite erau hipertrofiolate.

Șobolanii masculi din lotul III - lumină, au prezentat constant fibre ondulate, fuxinofilie prezentă în focare asociată cu infil-

trate hemoragice și infiltrat inflamator cronic polimorf de intensitate mai redusă; au fost prezente arteriole cu perete îngroșat și omogenizat; la femele modificările fuxinofile au fost mai importante decât la masculi, pe zone întinse subendocardic și subepicardic, cu numeroase celule apoptotice și infiltrat inflamator important.

În secțiunile de aortă examinate nu au fost identificate modificări morfo-logice, cu excepția a două femele din lotul cu înnot, la care s-au constatat edem al peretelui aortic și infiltrat inflamator cronic al adventiceei aortei, și a unui animal de sex masculin din lotul cu ACTH, care a prezentat infiltrat inflamator cronic în adventicea

aortei și în jurul vaselor mici periaortice.

B. ASPECTE DE MICROSCOPIE ELECTRONICĂ

Examenul electronmicroscopic efectuat șobolanilor martor, atât la masculi, cât și la femele, a relevat aspecte normale, corespunzătoare tipului de țesut respectiv.

La **lotul I** de șobolani supuși înnotului, s-au constatat următoarele modificări:

- la șobolanii masculi a fost observată o dezorganizare a citoarhitectonicii miocitelor cardiace, cu disocierea benzilor contractile printr-un reticul sarcoplasmic dilatat. Mitocondriile apăreau modificate, de dimensiuni variate, unele balonizate, cu cristele șterse și cu vacuolizări interioare. Unele cazuri au prezentat depozite de lipofuscină (fig. 5). Discurile intercalate erau modificate, cu alterarea zonelor joncționale. Au fost prezente și celule apoptotice, cu liza nucleului, dezorganizarea reticulului sarcoplasmic și distrugerea parțială a mitocondriilor. În interstițiu am observat numeroase celule inflamatorii: limfocite, uneori în contact cu macrofagele, acestea din urmă conținând fie incluzii, fie vacuole, și fibroblaste activate. Numeroase capilare

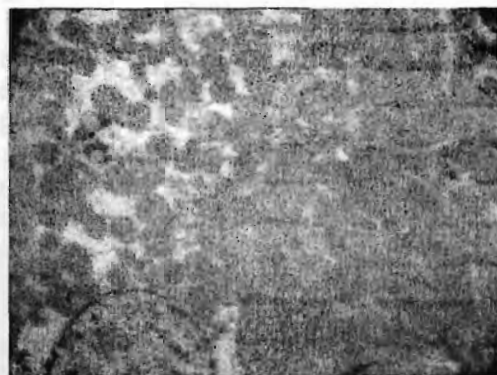


Fig. 5. Șobolan mascul, lotul I (înnot), microscopie electronică; 1k65 (1650); reticul sarcoplasmic dezorganizat, cu edem intracelular, mitocondrii anormale, depozite lipidice asociate cu pigment de lipofuscină

prezentau membrană bazală îngroșată și endoteliu tumefiat.

- la șobolanii femele alterările mitocondriale au fost mai importante, observându-se balonizare, ștergerea cristelor, vacuolizări, omogenizări, fiind uneori asociate cu depuneri de lipofuscină. Au existat numeroase celule apoptotice, în jurul unora dintre acestea constatându-se celule inflamatorii. În interstițiile edematoase infiltratul inflamator a fost mai abundent, fiind alcătuit din limfocite, macrofage, fibroblaste activate, unele macrofage conținând în citoplasmă numeroase vacuole. Alterările joncționale au fost mai intense.

La **lotul II** alcătuit din șobolani masculi și femele la care s-a administrat ACTH, la șobolanii masculi, alterările mitocondriale și celulare au fost constante, fiind prezente infiltratul inflamator, cu predominarea macrofagelor și a fibroblastelor activate, capilare sporite numeric și cu membrană bazală îngroșată și endoteliu tumefiat. La șobolanii femele modificările morfologice ale miocitelor cardiace au fost mult mai importante, caracterizându-se prin alterări evidente ale mitocondriilor. Benzile contractile au fost dezorganizate, întrerupte,



Fig. 6. Șobolan femelă, lotul II (ACTH), microscopie electronică; 2k4 (2400); mitocondrii omogenizate, vacuolizate, dezorganizarea benzilor contractile



Fig. 7. Șobolan femelă, lotul II (ACTH), microscopie electronică; 6k2 (6200); detaliu pentru leziunile mitocondriale

reticulul sarcoplasmic dezorganizat (fig. 6 și 7). Celulele apoptotice au fost mai numeroase. Discurile intercalate au fost evident modificate. Infiltratul inflamator interstițial a fost reprezentat prin limfocite, macrofage și fibroblaste activate.

La **lotul III**, expus la lumină, a prezentat următoarele modificări:

- șobolanii masculi au prezentat leziuni mitocondriale importante. Aceste modificări s-au însoțit de dezorganizarea reticulului sarcoplasmic și de fragmentări ale benzilor contractile. Au existat numeroase celule apoptotice, cu nucleu ratatinat, sau chiar picnotici. Infiltratele inflamatorii cronice cu limfocite, macrofage și fibroblaste activate au fost prezente în interstițiu. Capilarele, sporite numeric, au prezentat membrană bazală parțial îngroșată.

La șobolanii femele s-au observat alterări ale cardiomiocitelor constante și mai importante decât la șobolanii masculi. Aceste modificări au fost însoțite de fragmentarea benzilor contractile, și de depuneri de pigment de lipofuscină. Și discurile intercalate au fost modificate, cu alterarea joncțiunilor (fig. 8). Celulele apoptotice, mult mai numeroase, au prezentat nucleu picnotici. Infiltratul inflamator interstițial, abundent, a fost reprezentat de limfocite, macrofage și fibroblaste activate.



Fig. 8. Șobolan femelă, lotul III (lumină continuă), microscopie electronică; 2k4 (2400); disc intercalat dezorganizat

DISCUȚII

Modelele animale de stres oxidativ reprezintă o metodă alternativă utilă pentru investigarea leziunii miocardice de ischemie-reperfuzie.

Scopul acestui studiu a fost de a realiza un model de leziuni miocardice asemănător situațiilor clinice de ischemie și reperfuzie. În acest scop s-au utilizat trei metode pentru inducerea stresului oxidativ. Efortul fizic de intensitate mare - înnotul - poate induce leziuni miocardice ca urmare a creșterii generării de radicali liberi; este necesară diferențierea antrenamentului fizic, care permite adaptarea inimii la necesarul metabolic crescut, de efortul intens și exhaustiv, care produce leziuni miocardice (8,9). Exponerea la lumină realizează o întrerupere a ciclului diurn fiziologic, fenomen cunoscut a altera metabolismul miocardic, care este în strânsă legătură cu funcția sa contractilă. Inducerea stării de veghe impune necesar de energie crescut pentru cord, care va trece de la glicoliza aerobă la utilizarea acizilor grași circulanți și la depozitele endogene, ceea ce poate induce stres oxidativ crescut (10). Corticotropina are efecte variate pe diverse organe, inclusiv la nivel cardiovascular. Inhibă expresia sintezei oxidului nitric, formele inducibile și consti-

tivă, a cofactorului acesteia – tetrahidro-bioperina, și a transportului membranal de L-arginină, mecanisme postulate a induce stres oxidativ (11).

În studiul prezentat, în analiza efectuată în microscopie optică, cele mai importante modificări miocardice au fost prezente la loturile cu expunere la ACTH și lumină, și mult mai bine exprimate la șobolanii femele. Modificările aortice au fost sporadice. Pe fragmentele examinate în microscopie electronică, aceleași loturi au prezentat modificări morfologice mai severe, și în special la șobolanii femele.

De remarcat severitatea mai mare a leziunilor miocardice induse la șobolanii femele comparativ cu cei masculini din aceleași loturi, deși este cunoscut faptul că estrogenii oferă protecție antioxidantă în miocard, fapt sugerat prin experimentele ani-

male, dar și de faptul că femeile premenopauză sunt protejate de boala cardiacă ischemică și de alte manifestări ale aterosclerozei (12).

CONCLUZII

În acest studiu, toate cele trei metode de stres folosite – înnotul, corticotropina și expunerea la lumină – au reprodus leziuni miocardice compatibile cu leziunea de reperfuzie. Am prezentat astfel un model experimental reproductibil și ușor de realizat.

Se poate concluziona că cele mai importante și severe modificări miocardice au fost constatate la loturile cu expunere la lumină continuă și în special la corticotropină. La toate loturile examinate, dar în special la cele două menționate mai sus, modificările morfologice ale miocardului au fost mai intense la șobolanii femele.

BIBLIOGRAFIE

1. Ambrosio G, Tritto I. Myocardial reperfusion injury. *Eur Heart J Supplements* 2002; 4 (Suppl B): B28-B30.
2. Leiris J. Biochemistry of free radicals. *Heart Metab* 2003; 19: 40-44.
3. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp, 2005.
4. Lucchesi BR. Free radicals and tissue injury. *Dialogues Cardiovasc Med* 1998; 3 (1): 3-22.
5. Saeed SA, Wagar MA, Zubairi AJ et al. Myocardial ischemia and reperfusion injury: reactive oxygen species and the role of neutrophil. *J Coll Phys Surg Pak* 2005; 15 (8): 507-514.
6. Gînghină C, Marinescu M, Dragomir D. *Îndreptar de diagnostic și tratament în infarctul miocardic acut*. București: Ed. InfoMedica 2002.
7. Grech ED, Jackson MJ, Ramsdale DR. Reperfusion injury after acute myocardial infarction. *BMJ* 1995; 310: 477-478.
8. Venditti P, Masullo P, Di Meo S, Agnisola C. Effects of prolonged aerobic exercise on myocardial responses to ischaemia-reperfusion in the rat. *Exp Physiol* 2001; 86 (3): 341-348.
9. Burneiko RC, Diniz YS, Faine LA et al. Impact of the training program on the lipid profile and cardiac health. *Biol Res* 2004; 37: 53-59.
10. Bray MS, Young ME. Diurnal variations in myocardial metabolism. *Cardiovasc Res* 2008; 79: 228-237.
11. Withworth JA, Mangos GJ, Kelly JJ. Cushing, cortisol, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2000; 36: 912-916.
12. Barp J, Araújo ASR, Fernandes TRG et al. Myocardial antioxidant and oxidative stress changes due to sex hormones. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35 (9): 1075-1081.

C-REACTIVE PROTEIN, MARKER FOR EVALUATION OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN PREECLAMPSIA

D. Mihu¹, N. Costin¹, Carmen Mihaela Mihu², Ligia Daniela Blaga¹, Raluca Bogdana Pop¹

¹“I. Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca

School of Medicine

1. “Dominic Stanca” Clinic of Obstetrics and Gynecology

2. Department of Histology

C-REACTIVE PROTEIN, MARKER FOR EVALUATION OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN PREECLAMPSIA (Abstract): **Aim:** Determination by a high sensitivity technique of serum C-reactive protein (CRP), a sensitive marker of inflammation in women with preeclampsia compared to normal pregnancy and investigation of the relationship between CRP and the severity of the preeclamptic syndrome. **Material and method:** The study included 40 women with preeclampsia and 40 control subjects with normal pregnancies in the last trimester of pregnancy. The serum CRP concentration was determined using the universal high sensitivity immunoturbidimetric assay. **Results:** The serum CRP concentration was significantly higher ($p < 0.001$) in preeclampsia (5.69 ± 1.8 mg/L) compared to normal pregnancy (2.89 ± 1.2 mg/L). In women with preeclampsia, CRP correlated positively and significantly with diastolic blood pressure, proteinuria and uric acid levels. Maternal CRP values also correlated negatively and significantly with fetal weight at birth. **Conclusions:** Our results demonstrate that serum CRP is increased in preeclampsia and represents a marker of the severity of the preeclamptic syndrome and of fetal weight at birth. Taking into consideration these observations and the fact that CRP testing is rapid and relatively inexpensive, we recommend the use of this acute phase reagent in clinical practice, in all women with preeclampsia in order to establish the prognosis of the disease. **Key words:** PREECLAMPSIA, C REACTIVE PROTEIN, PROGNOSIS, INFLAMMATORY RESPONSE

Preeclampsia is a major problem of modern obstetrics, due to both its high incidence, particularly in developing countries, and the numerous materno-fetal complications that it causes. In spite of many decades of research, preeclampsia remains a “disease of hypotheses”, and many questions are left about etio- and physiopathogenic mechanisms. It is unanimously accepted that preeclampsia is the result of deficient trophoblastic invasion at the level of spiral arteries and that the resulting placental ischemia is responsible for chronic fetal hypoxia and generalized endothelial dys-

function, a cause of arterial hypertension, proteinuria, and systemic maternal involvement. Recent studies have demonstrated that endothelial dysfunction in preeclampsia is part of a generalized inflammatory response characterized by leukocyte activation, increase of reactive oxygen species, increased release of proinflammatory cytokines such as IL-6 and TNF- α , and abnormal activation of coagulation (1,2). C reactive protein, so called because of its capacity to precipitate the somatic C polysaccharide of *Streptococcus pneumoniae*, is the first acute phase protein described, also being a

highly sensitive marker of inflammation. The main biological function of CRP is determined by its capacity to recognize pathogens and injured cells and to mediate their elimination by phagocytes and the activation by classical route of the complement system (3,4). Preeclampsia shares numerous physiopathogenic characteristics with the atherosclerotic process: acute atherosclerosis, the distinct pathological lesion of decidual arterioles is highly similar to the atherosclerotic lesion of coronary arteries, both presenting fibrinoid necrosis, endothelial lesions, thrombotic and fibrin aggregates and accumulation of foam cells (a marker of oxidized low density lipoproteins) (5).

Starting from these observations, we aimed to determine using a high sensitivity technique the serum CRP concentration in women with preeclampsia compared to normal pregnancy and to evaluate the possible relationship between this parameter and markers of the severity of the preeclamptic syndrome.

MATERIAL AND METHOD

This case-control study was performed in the period January 2005-November 2006 at the "Dominic Stanca" Clinic of Obstetrics-Gynecology, in 80 women with single fetus pregnancies in the last trimester, divided into two groups: *group 1 - (preeclampsia - PE)* including 40 women with moderate or severe preeclampsia diagnosed according to ACOG criteria and *group 2 - (control-C)* consisting of 40 normotensive women during the course of pregnancy and the postpartum period, in whom the pregnancy and delivery were within physiological limits. Pregnant women with clinically manifest infections or diseases prior to pregnancy (autoimmune and chronic inflammatory diseases, obesity, arterial hypertension, diabetes mellitus) were excluded from both groups. Pregnant women with a recent corticosteroid treatment (= 14 days before sampling) and those in labor or with ruptured chorioamniotic membranes were also excluded.

TABLE I

Clinical and demographic characteristic of the studied groups
Results are presented as mean $\pm$ S.D. (standard deviation). ND- not determined

GROUP CHARACTERISTICS	GROUP 1-PREECLAMPSIA n=40	GROUP 2-CONTROL n=40	p
Age (years)	27.57 $\pm$ 4.92	26.62 $\pm$ 4.85	0.38
Gestational age at sampling (weeks)	34.82 $\pm$ 3.38	36.25 $\pm$ 3.53	0.07
Parity (nulliparous/multiparous)	19/21 (47.5%)	15/25 (37.5%)	0.36
BMI at sampling (kg/m ²)	29.44 $\pm$ 3.73	26.44 $\pm$ 4.08	0.001
Prepregnancy BMI (kg/m ²)	23.21 $\pm$ 3.67	21.9 $\pm$ 3.39	0.1
Systolic BP (mmHg)	159.50 $\pm$ 15.96	112.37 $\pm$ 7.67	<0.0001
Diastolic BP (mmHg)	102.87 $\pm$ 10.61	71.00 $\pm$ 7.18	<0.0001
Hematocrit (%)	36.36 $\pm$ 3.18	35.85 $\pm$ 3.57	0.5
Uric acid (mg/dl)	5.26 $\pm$ 1.02	3.65 $\pm$ 0.74	<0.001
Proteinuria (mg/dl)	189.5 $\pm$ 184.98	ND	-
Gestational age at birth (weeks)	36.77 $\pm$ 3.05	38.8 $\pm$ 0.96	<0.001
Fetal weight at birth (g)	2895.00 $\pm$ 731.94	3411.25 $\pm$ 386.21	0.0001
Apgar index	8.65 $\pm$ 1.31	9.5 $\pm$ 0.67	0.08
Number of cesarean deliveries	19 (47.5%)	3 (7.5%)	0.001

After the obtaining of the written consent, from each pregnant woman included in the study, 2 mL blood were taken under fasting conditions by venous puncture in test tubes with EDTA for the performance of the complete hemoleucogram, and 10 mL in test tubes without anticoagulant for the rest of the tests. The serum obtained by centrifugation was portioned in duplicates and stored in 600 μ L freezing tubes at a temperature of -20°C. Serum CRP was determined by the universal high sensitivity immunoturbidimetric assay (Dialab, Austria), the minimum detection limit being 0.05 mg/L.

Statistical analysis was performed using the *Statistica 6.0* software (StatSoft Inc.). The descriptive data of patients were expressed as mean and standard deviation. Continuous variables were monitored and analyzed using two-sample *t* tests, and for categorical variables, the chi-square test was used. The relationship between two variables was determined using the Pearson test. For statistical significance, $p < 0.05$ was considered.

RESULTS

Table I shows the main clinical and demographic characteristics of the two groups, as well as the comparison of the mean values of the assessed parameters.

For the control group, a significant positive correlation was found between the serum CRP concentration and the body mass index (BMI) at sampling ($r = 0.4$; $p = 0.009$). In women with preeclampsia, the CRP-BMI correlation at sampling was lost ($r = 0.14$; $p = 0.37$).

In women with preeclampsia, a positive but statistically insignificant correlation was found between serum CRP concentrations and systolic blood pressure and a highly statistically significant positive correlation between serum CRP concentrations and diastolic blood pressure (fig 2).

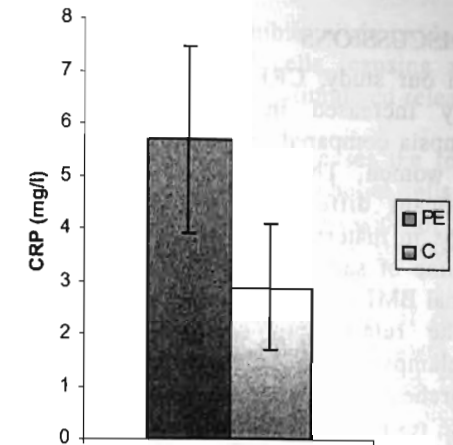


Fig. 1. Mean CRP concentration $\pm$ S.D. in preeclampsia and in normal pregnancy; $p < 0.001$

In preeclampsia, a significant positive correlation was found between serum CRP concentrations and proteinuria ($r = 0.34$; $p = 0.03$), uric acid, respectively ($r = 0.34$; $p = 0.02$).

Maternal CRP levels were negatively and significantly correlated with fetal weight at birth ($r = -0.33$; $p = 0.03$). The correlation between serum CRP concentrations and the Apgar index at birth in group 1 (PE) was negative, but statistically insignificant ($r = -0.16$; $p = 0.32$).

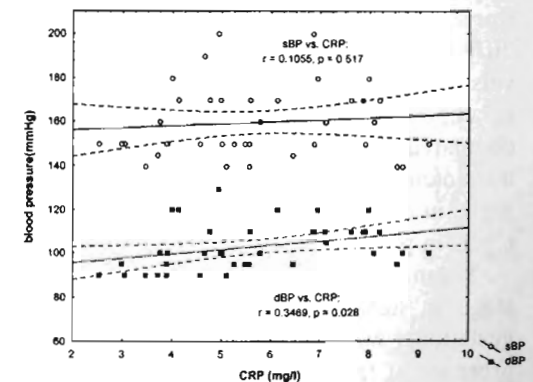


Fig. 2. Correlation between CRP serum concentrations and systolic and diastolic blood pressure in preeclampsia

DISCUSSIONS

In our study, CRP levels were significantly increased in women with preeclampsia compared to normotensive pregnant women. There were no statistically significant differences between the two groups in maternal age, gestational age at the time of sampling, parity, and pre-gestational BMI.

The relationship between CRP and preeclampsia was studied in previous researches published in the literature, whose results were controversial. Similarly to our study, Kumru and co-workers (6) reported significantly increased CRP levels in 20 women with preeclampsia compared to 20 normotensive pregnant women in the third trimester in the absence of labor (3.9 ± 2.5 mg/L in normal pregnancy vs. 9.5 ± 0.8 mg/L in preeclampsia; $p < 0.001$). Molvarec and co-workers (7) also obtained a significant increase in CRP in severe preeclampsia compared to normal pregnancy (median 2.5 mg/L in normal pregnancy vs. 6.5 mg/L in preeclampsia; $p < 0.05$). In the study of Belo and co-workers (8), the CRP concentration was significantly increased in preeclampsia, but the adjustment of results for maternal weight resulted in the loss of statistical significance. Tajran and co-workers (9) found no statistically significant difference between maternal serum CRP levels in a group of 55 women with preeclampsia in the last trimester of pregnancy compared to CRP levels in a group of 29 normotensive pregnant women (14.4 ± 21.8 mg/L in normal pregnancy vs. 14.2 ± 22.2 mg/L in preeclampsia; $p = 0.961$).

Serum CRP levels increase at an early stage in normal pregnancy, starting with gestational week 4, which demonstrates the presence of the maternal inflammatory response as early as the first stages of implantation (10). The analysis of CRP levels over the course of the three trimesters of preg-

nancy performed by Belo and co-workers (11) in a group of 23 pregnant women showed different varying modes (fluctuations – 52.2%, progressive decrease – 30.4%, and progressive increase – 17.4%), which could explain the controversial results obtained by different prospective studies evaluating the role of CRP as an early marker of preeclampsia.

In our study, there was a significant positive correlation in the control group between serum CRP levels and BMI at sampling, which confirms the results of previous researches. Thus, Stewart and co-workers (12) performed a stratified analysis of the CRP concentration in the last trimester of pregnancy in thin pregnant women ($BMI < 30$ kg/m²) compared to obese pregnant women ($BMI = 30$ kg/m²) and reported significantly increased levels in obesity [median 3.11 mg/L (variation limits: 1.54–4.16) in thin pregnant women vs. 4.80 mg/L (3.01–12.6) in obese pregnant women; $p = 0.028$]. This association could be due at least partially to the fact that adipocytes are an important source of IL-6, the main inducer of hepatic CRP synthesis. In the women with preeclampsia included in our study we found no significant correlation between serum CRP concentrations and BMI at sampling, most probably due to the fact that BMI in preeclampsia does not accurately reflect the increase in adipose deposits, the fetus and the fetal adnexa as well as the significantly higher accumulation of extracellular fluid in preeclamptic pregnant women also having a variable contribution to maternal weight. BMI at sampling in women with preeclampsia was significantly higher than that of women with normal pregnancies.

In normal pregnancy, the high CRP levels are mainly the result of the increased production of IL-6 in activated decidual monocytes/macrophages and of the progressive increase in estrogen concentrations

(10). The reason for the increased serum CRP concentration in women with preeclampsia has raised controversies. Some authors suggest that this increase is only relative, being due to the marked decrease in plasma volume (13). However, in our study there were no statistically significant differences in hematocrit values between the two groups of pregnant women, which suggests a reduced implication of hemoconcentration in the increase of serum CRP levels in the preeclamptic syndrome. Proinflammatory cytokines (IL-6 and TNF- α), synthesized in high amounts in preeclampsia at the level of the hypoxic placenta and the activated leukocytes, induce the rapid production of CRP at hepatic level. In 2006, Malek and co-workers demonstrated by both *in vivo* and *in vitro* studies the capacity of placental human tissue to produce and release CRP mainly in maternal circulation (14). Preeclampsia is associated with a significantly increased rate of apoptosis of the syncytiotrophoblast compared to normal pregnancy (15). Recently, CRP has been demonstrated to stimulate specifically the opsonization and phagocytosis of apoptotic cells (16). CRP has the capacity to bind chromatin released from apoptotic cells and small nuclear ribonucleoprotein particles, being involved in the clearance of nuclear membranes and antigens (3). Starting from these observations, Tjoa and co-workers suggested that the increased release of apoptotic particles from the placenta in maternal circulation in preeclampsia may cause an increased CRP biosynthesis (17).

Because our study was carried out after the clinical onset of preeclampsia, we cannot establish if CRP is causally involved in the triggering of the preeclamptic syndrome. A number of observations suggest the fact that CRP is not just a biological marker, but can be involved in the pathogeny of preeclampsia through several mechanisms:

- it strongly inhibits nitric oxide synthase in endothelial cells, causing a decrease in the basal and stimulated release of nitric oxide (18)
- it significantly increases the release of endothelin-1 from endothelial cells (19)
- it stimulates the expression of adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 in endothelial cells (20)
- it stimulates the uptake of cholesterol by macrophages, forming foam cells that are deposited at placental and glomerular level, resulting in acute atherosclerosis, glomerular endotheliosis, respectively (3)
- the interaction with monocytes/macrophages results in the production of hydrogen peroxide and stimulates the secretion of IL-1 and TNF- α (21)
- it stimulates thrombosis directly by complement activation and indirectly by the stimulation of the synthesis of tissue factor, a strong procoagulant, in monocytes (22)

According to the results of our study, maternal serum CRP levels were correlated with the severity of preeclampsia assessed based on diastolic blood pressure values, proteinuria and serum uric acid values. Similar results have been reported by several authors, with or without the use of a high sensitivity technique for the determination of CRP. Cabral and co-workers (23) reported a highly significant positive correlation ($p = 0.001$) between CRP concentrations and mean arterial pressure levels in the two groups of preeclamptic and normal pregnant women analyzed concomitantly. In the group of women with preeclampsia, the authors reported a significant positive correlation of CRP with proteinuria values ($p = 0.018$). Kwang and co-workers (24) also obtained significant positive correlations between CRP levels and mean arterial pressure values ($r = 0.442$; $p = 0.027$), time between delivery and diuresis ($r = 0.47$; $p = 0.018$) and mean ratio of systolic to diastolic blood flow velocity in uterine arteries

($r=0.435$; $p=0.03$) used as indicators of the severity of preeclampsia. Üstün and co-workers (25) performed a stratified analysis of circulating CRP levels in 26 women with moderate preeclampsia and 26 women with severe preeclampsia and reported high concentrations in the severe form. The authors also obtained a highly significant positive correlation between mean arterial pressure values and serum CRP concentrations ($r=0.515$; $p=0.0001$) in the whole group of women with preeclampsia. The results of our study suggest the fact that maternal serum CRP levels are a potential indicator of fetal weight at birth. In preeclampsia, CRP was negatively and significantly correlated with fetal weight at birth. There are only two studies reported in the literature evaluating the possible correlation between fetal weight and maternal CRP values. Kumru and co-workers (6) obtained a negative correlation both between CRP and fetal weight at birth ($r=-0.6$; $p=0.02$) and between CRP and fetal length at birth ($r=-0.5$; $p=0.05$) in the

group of women with preeclampsia. Paternoster and co-workers found a highly significant negative correlation between CRP levels and fetal weight at birth ($p=0.0001$) and between CRP and gestational age at birth ($p=0.001$) in the group of women with preeclampsia and HELLP syndrome (26).

CONCLUSIONS

CRP concentrations, determined using a high sensitivity technique, are significantly increased in the serum of women with preeclampsia compared to normal pregnancy.

Serum CRP levels represent a marker of the severity of the preeclamptic syndrome and have proved to be a predictor of the accuracy of fetal weight at birth.

Taking into consideration these observations as well as the fact that CRP testing is rapid and relatively inexpensive, we can recommend the use of this acute phase reagent in clinical practice, in women with preeclampsia, in order to establish the prognosis of the disease.

REFERENCES

- Redman CWG, Sargent IL. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response- a review. *Placenta* 2003; 24: S21-S27.
- Sacks GP, Studena K, Sargent K, Redman CW. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 80-86.
- Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Molecular Immunology* 2001; 38: 189-197.
- Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1194-1197.
- Sheppard BL, Bonnar J. An ultrastructural study of uteroplacental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregnancy and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 695-705.
- Kumru S, Godekmerdan A, Kutlu S, Ozcan Z. Correlation of maternal serum high-sensitive C-reactive protein levels with biochemical and clinical parameters in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124: 164-167.
- Molvarec A, Prohaszka Z, Nagy B, et al. Association of increased serum heat shock protein 70 and C-reactive protein concentrations and decreased serum $\alpha 2$ -HS glycoprotein concentration with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *J Reprod Immunol* 2007; 73: 172-179.
- Belo L, Santos-Silva A, Caslake M. Neutrophil activation and C reactive protein concentration in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22: 129-141.
- Tajran DS, Pershadsingh HA. Can C-reactive protein function as a surrogate marker of preeclampsia? *Obstet & Gynecol* 2002; 99: S14.
- Sacks GP, Seyani L, Lavery S, Trew G. Maternal C-reactive protein levels are raised at 4 weeks of gestation. *Human Reproduction* 2004; 19: 1025-1030.
- Belo L, Santos-Silva A, Rocha S, et al. Fluctuations in C-reactive protein concentration and neutrophil activation during normal human pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 123: 46-51.
- Stewart FM, Freeman DJ, Ramsay JE, Greer IA, Caslake M, Ferrell WR. Longitudinal assessment of maternal endothelial function and markers of inflammation and placental function throughout pregnancy in lean and obese mothers. *J Clin Endocrin Metab.* 2007; 92: 969-975.
- Watts DH, Krohn MA, Wener MH, Eschenbach DA. C-reactive protein in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 176-180.
- Malek A, Bersinger NA, Di Santo S, et al C-reactive protein production in term human placental tissue. *Placenta* 2006; 27: 619-625.
- Leung DN, Smith SC, To KF, Sahota DS, Baker PN. Increased placental apoptosis in pregnancies complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1249-1250.
- Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000; 192: 1353-1364.
- Tjoa ML, van Vugt JMG, Go AT, Blankenstein MA, Oudejans CB, van Wijk IJ. Elevated C-reactive protein levels during first trimester of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Reprod Immunol* 2003; 59: 29-37.
- Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cell. *Circulation* 2002; 106: 1439-1441.
- Verma S, Li SH, Badiwala MV. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1890-1896.
- Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-2168.
- Dobrinich R, Spagnuolo PJ. Binding of C-reactive protein to human neutrophils. Inhibition of respiratory burst activity. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1031-1038.
- Cermak J, Key NS, Bach RR. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; 82: 513-520.
- Cabral A.C, Lázaro J., Vitral Z.N. Maternal serum level of C-reactive protein in gestations complicated by preeclampsia. *RBGO* 2002; 24: 9-13.
- Hwang HS, Kwon JY, Kim MA, Park YW, Kim YH. Maternal serum highly sensitive C-reactive protein in normal pregnancy and pre-eclampsia. *International J Gynecol Obstet* 2007; 98: 105-109.
- Ustun Y, Engin-Ustun Y, Kamaci M. Association of fibrinogen and C-reactive protein with severity of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121: 154-158.
- Paternoster DM, Fantinato S, Stella A, Nanhornuè K.N, Milani M, Plebani M. C-reactive protein in hypertensive disorders in pregnancy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12: 330-337.

FACTORII DE CREȘTERE AI ȚESUTULUI CONJUNCTIV, CTGF ȘI CYR61, ÎN HIPERCREȘTEREA GINGIVALĂ INDUSĂ MEDICAMENTOS. MODEL EXPERIMENTAL ANIMAL

Mihaela Ciobanică¹, Corina Cianga², Irina-Drăga Cărunțu³, Georgiana Grigore⁴, P. Cianga²

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină Dentară

1. Clinica de Chirurgie OMF

Facultatea de Medicină

2. Disciplina Imunologie

3. Disciplina Histologie

Spitalul Clinic Județean de Urgențe "Sf. Spiridon" Iași

4. Laboratorul de Imunologie și Genetică

CONNECTIVE TISSUE GROWTH FACTORS, CTGF AND Cyr61 IN DRUG-INDUCED GINGIVAL OVERGROWTH – AN ANIMAL MODEL (Abstract): Human gingival overgrowth may occur as a side effect of chronic administration of some therapeutic agents. The mechanisms responsible for the gingival tissues lesions, fibrosis and inflammation, involve an impaired balance between the production and the degradation of type I collagen. It has been demonstrated that CCN2/CTGF, a connective tissue growth factor, is highly expressed in the gingival tissues and positively correlated with the degree of fibrosis in the drug-induced gingival overgrowth. The aim of this study was to identify the presence and localization of CCN2/CTGF and CCN1/Cyr61, members of the same molecular family, in gingival tissues of cyclosporin A- and nifedipine-treated rats, by immunohistochemistry. Staining was evaluated with light microscope and the results show cellular and extracellular CTGF in nifedipin gingival overgrowth tissues with intensity of labeling higher compared to the CsA gingival overgrowth tissues or the controls. The staining for Cyr61 shows its intracellular localization with no difference of labeling intensity between drug-induced gingival overgrowth and normal tissues. Also, we were interested in the gingival TGF- β expression in those animals. We didn't find any commercial anti-rat TGF antibody and our anti-human antibody shows no cross-reactivity with rat tissues. The data from our study sustain the involvement of CTGF and Cyr61 as growth factors in the gingival tissues and the CTGF association with drug-induced gingival overgrowth.

Key words: CTGF, Cyr61, GINGIVAL OVERGROWTH.

Hipercreșterea gingivală reprezintă o entitate patologică cu multiple cauze și mecanism patogenic neelucidat în totalitate. Ea poate apărea ca efect advers la pacienți tratați cronic cu diverse medicamente, cele mai incriminate fiind ciclosporina A (CsA - imunosupresor), nifedipinul (blocant al canalelor de calciu) și fenitoinul (anti-epileptic) (1). Sunt descrise și forme ereditare de hipercreștere gingivală, independente de

administrarea de medicamente, caracteristice unor familii sau unor populații (2). Toate aceste date creează imaginea unei afecțiuni cu mecanism de producere și evoluție extrem de complex, în care factori genetici, factori locali și sistemici par să fie la fel de importanți ca și cei etiologici (3).

Aspectele clinice ale leziunilor din hipercreșterea gingivală indusă medicamentos sunt similare, indiferent de medicamentul

utilizat, totuși diverse studii au demonstrat că, din punct de vedere histopatologic, aceste leziuni diferă. Fenitoinul induce mai ales leziuni fibrotice, spre deosebire de CsA sau de nifedipin care determină reacții inflamatorii importante (4,5). În general, fibroza este produsă prin perturbarea echilibrului dintre degradarea și sinteza de collagen de tip I, cu acumularea sa în exces. Fibroblastele gingivale intervin în menținerea acestui echilibru printr-un efect dual. Pe de o parte, ele sunt responsabile de sinteza collagenului, iar pe de altă parte, printr-un proces de fagocitoză, ele realizează și degradarea acestuia (6). McCulloch et al., utilizând un model experimental pe șobolan, au observat o inhibare a activității de fagocitoză a fibroblastelor gingivale în hipercreșterea indusă de ciclosporina A (7). Mai mult, sinteza collagenului de tip I și a collagenazelor a fost inhibată de către administrarea de ciclosporina A și nifedipin, rezultate care au condus la concluzia că fibroza gingivală indusă de medicamente nu se datorează unei intensificări a sintezei de collagen tip I, ci este mai degrabă rezultatul unei reduceri a degradării acestuia, ceea ce are drept efect acumularea sa (8). Procesul de producere a collagenului este extrem de complex și include o serie de evenimente intracelulare și extracelulare, toate bine controlate și regulate în mod fiziologic de o serie de molecule (9).

CTGF (connective tissue growth factor – factorul de creștere a țesutului conjunctiv) a fost identificat într-o varietate de patologii asociate cu fibroza și anume în fibroza stromei din tumorile mamare (10) și din pancreatitele cronice (11), scleroza sistemică (12), fibroza pulmonară (12), ateroscleroza (13), fibroza creierului indusă de diferite leziuni (14) și în unele afecțiuni fibrotice ale pielii (15). CTGF este membru al familiei CCN, care include șase factori multifuncționali: CCN1(Cyr61), CCN2 (CTGF), CCN3 (NOV), CCN4 (WISP1),

CCN5 (WISP2) și CCN6 (WISP3) (16,17). Aceste molecule sunt proteine bogate în cisteină și exercită funcții multiple și diverse. Ele reglează angiogeneza, adeziunea și proliferarea celulară, dezvoltarea scheletului și a dinților, apoptoza (18,19,20,21, 22,23). În ceea ce privește CCN2/CTGF, acesta pare implicat, în plus, și în promovarea fibrozei (18).

Deși CTGF și Cyr61 au structuri și funcții asemănătoare, se pare că numai CTGF intervine în inducerea producției sau acumulării de matrice extracelulară (24). Molecula este produsă de celulele endoteliale (25), fibroblaste și condrocite (26), celulele mezangiale (27) și osteoblaste (19). CTGF a fost evidențiat în fluidele biologice și în țesuturi unde interacționează cu diverși factori de creștere, inhibând sau stimulând activitatea acestora. De exemplu, CTGF leagă VEGF (vascular endothelial growth factor) inhibându-i activitatea, în timp ce interacțiunea sa cu TGF- β 1 pare să fie stimulatorie (20,28). CTGF interacționează cu molecule de adeziune, cum sunt integrinele, exprimate pe membranele diferitelor tipuri celulare și activează cascade de semnalizare intracelulară (21). Toate aceste acțiuni ale moleculei se materializează într-o serie de efecte cum sunt chemotaxia și stimularea proliferării fibroblastelor, a celulelor endoteliale (22), a osteoblastelor (23). De asemenea, CCN2/CTGF stimulează expresia moleculelor matricii extracelulare cum sunt collagenul de tip I și fibronectina, ceea ce sugerează că joacă un rol extrem de important în proliferarea celulară și în sinteza matricii extracelulare la nivelul țesutului conjunctiv (18,21). La rândul lor, sinteza și activitatea CTGF este reglată de o serie de molecule. Citokinele proinflamatorii și în special TGF- β (transforming growth factor), stimulează sinteza CTGF de către fibroblaste, în acest fel explicându-se efectul pro-fibrogenic al acestui factor (29).

Studii recente la pacienți umani diag-

nosticați cu fibromatoză gingivală au evidențiat nivele crescute de CTGF atât în stromă cât și în celulele epiteliale din țesuturile fibrotice, ceea ce sugerează rolul potențial al acestui factor în promovarea proliferării epitelului gingival bazal și a fibrozei în stroma conjunctivă (30). Totuși, CTGF nu induce singur fibroza. Mori et al. au demonstrat experimental că aplicarea simultană a CTGF și TGF- β determină producerea fibrozei la nivelul pielii, aplicarea singulară a unuia dintre acești factori de creștere neavând nici un efect (31).

Scopul studiului prezent a fost identificarea și aprecierea expresiei CTGF, Cyr61 și TGF- β , factori cu rol potențial în hipercreșterea gingivală, la șobolani tratați cu CsA și nifedipin.

MATERIALE ȘI METODE

Loturile de studiu au cuprins câte 5 șobolani Wistar (*Rattus norvegicus albinus*) masculi, adulți, cu greutate cuprinsă între 100-120 g. Cinci șobolani au primit subcutanat câte 10 mg/kg corp/zi de CsA, 6 zile/săptămână, 3 luni. Cinci animale au primit câte 50 mg/kg corp/zi de nifedipin (Adalat), subcutanat, 6 zile/săptămână, 45 de zile. Toate animalele au fost ținute în aceleași condiții, cu acces liber la hrană și apă și au fost cântărite săptămânal, manevră necesară pentru menținerea constantă a dozelor de medicament. Lotul martor a fost reprezentat de cinci animale injectate cu soluție salină.

La sfârșitul perioadelor de administrare a medicamentelor, animalele au fost sacrificate prin injectarea intraperitoneală de thio-pental de sodiu. Fiecărui animal i s-a recoltat mandibula, iar fragmentele histologice prelevate au fost prelucrate conform tehnicii uzuale de includere la parafină, adaptată, însă, la prezența osului. Secțiunile, cu grosimea de 5 μ m, au fost deparafinate în xilen și rehidratate, într-o serie gradată de soluții etanolice. Procesul de demascare antigenică, s-a realizat prin incubare în soluție

de demascare (Dako Retrieval Solution, Dako Glostrup, Denmark), pH 6,1, 20 min., la 98°C. Blocarea peroxidazei endogene a fost efectuată cu Dual Endogenous Enzyme Block (kitul Dako EnVision+Dual Link System-HRP (DAB+)), 5 min., RT, urmată de spălare în AD și în soluție tampon (PBS), câte 5 min., RT. A urmat etapa de incubare cu anticorpii de șoarece anti-CTGF de șobolan (sc-73869, Santa Cruz Biotechnology) și anticorpii de iepure anti-Cyr61 de șobolan (sc-13100, Santa Cruz Biotechnology), în diluții de lucru de 1:200, la 4°C, peste noapte.

Pentru evidențierea expresiei TGF- β , am utilizat un anticorp de șoarece anti-TGF- β uman (sc-52829, Santa-Cruz, Biotechnology), această alegere datorându-se imposibilității de a achiziționa un reactiv specific pentru țesuturile de șobolan și în ipoteza existenței unei reactivități încrucișate. Diluțiile de lucru utilizate au fost de 1:50, 1:100, 1:200.

Detectarea reacțiilor specifice s-a efectuat cu ajutorul kitului de dezvoltare, Dako EnVision+Dual Link System-HRP (DAB+), apoi secțiunile au fost contracolorate cu hematoxilina Mayer's (Dako, Denmark).

Controalele negative au fost reprezentate de secțiuni provenind din aceleași țesuturi, incubate cu anticorpi de iepure și șoarece, de același izotip (IgG) ca și primarii utilizați, dar cu specificități irelevante (control IgG, Pharmingen și mouse negative control, Dako, Denmark).

Reacțiile pozitive au fost vizualizate, cu ajutorul unui microscop optic Nikon, prin apariția unui precipitat brun, cu pattern corespunzător localizării moleculelor vizate. Nu am obținut semnal pentru TGF- β , pentru nici una dintre diluțiile de lucru utilizate. Analizarea datelor obținute s-a limitat la evaluarea calitativă a expresiei celor două molecule, CTGF și Cyr61, la identificarea celulelor pozitive și la aprecierea intensității colorației, ca o apreciere indirectă a nivelului de expresie a celor două antigene.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Primele observații privind efectul administrării medicamentelor au evidențiat faptul că, la trei săptămâni de la inițierea studiului, toți cei cinci șobolani tratați cu ciclosporina A au refuzat hrana solidă, acceptând numai hrană semisolidă. Această observație ar putea fi explicată prin prezența unei reacții inflamatorii importante la nivelul gingiilor, tradusă, probabil, prin durere la masticatie. Analizarea macroscopică a gingiilor acestor animale a relevat semne de inflamație acută, eritem și edem, fragilitate capilară, evidențiată prin hemoragii spontane, mai accentuate decât la animalele tratate cu nifedipin. Mai mult decât atât, toate animalele din acest lot au prezentat hemoragii oculare, febră, stare generală alterată, scădere ponderală accentuată, efecte relativ cunoscute ale ciclosporinei A, un important agent imunosupresiv, în timp ce lotul tratat cu nifedipin a fost afectat într-o măsură mai mică.

Înainte de sacrificare, fiecare animal a fost evaluat și analiza macroscopică a țesuturilor gingivale a relevat prezența de leziuni inflamatorii, manifestate prin eritem și edem (fig. 1), comparabile între cele două loturi de studiu. Animalele control nu au prezentat modificări macroscopice gingivale (fig. 2).



Fig. 1. Lot tratat cu ciclosporină A. Țesuturile gingivale sunt edematoase și eritematoase

Din punct de vedere histologic, modificările pe care le-am identificat la nivelul țesuturilor gingivale la animalele tratate cu CsA și nifedipin au fost hiperplazia epitelială, depunerea de collagen în lamina propria, creșterea în dimensiune a acesteia, reducerea celularității și bogăția microvascularizației.

Hiperplazia epitelială pare să fie comparabilă la animalele celor două loturi de studiu (fig. 3,4), dar îngroșarea epitelului și lărgirea papilelor este evidentă, în comparație cu gingia normală (fig. 4, regiunea stângă a imaginii). În plus, tratamentul cu CsA induce apariția aspectului descris în literatură ca "deget de mână", determinat de proliferarea stratului bazal epitelial, care invadează lamina (32), aspect absent la animalele tratate cu nifedipin. Lărgirea laminei proprii cu reducerea celularității și proliferarea microvascularizației sunt, de asemenea, modificări comparabile între cele două loturi. Spre deosebire de animalele tratate cu nifedipin, cele tratate cu CsA prezintă în lamina propria un bogat infiltrat inflamator (fig. 3).

Se știe că ciclosporina A are proprietăți pro-angiogenice, ceea ce ar putea explica vascularizația bogată a laminei la animalele tratate cu acest medicament (32). Pe de altă parte, ca imunosupresor, ciclosporina A inhibă răspunsul imun al limfocitelor T,



Fig. 2. Lot control. Țesuturi gingivale normale macroscopic



Fig. 3. Lot tratat cu ciclosporină A. Epiteliu gingival hiperplazic, interfață epitelio-conjunctivă cu aspect în "deget de mână", infiltrat inflamator în lamina propria (HE, x100)

ceea ce ar putea avea drept rezultat exacerbarea florei microbiene gingivale, ce ar menține inflamația mediată nespecific, activarea fibroblastelor și fibroza. Rezultatele unor studii au demonstrat că ciclosporina A intervine direct în echilibrul dintre sinteza de collagen de către fibroblastele gingivale și fagocitoza acestuia. Nu stimulează sinteza collagenului, dar favorizează acumularea și depunerea acestuia în țesuturi, prin inhibarea fagocitozei (33). Toate aceste efecte pe care ciclosporina A le exercită ar putea explica modificările macroscopice și histologice pe care le-am remarcat în studiul prezent.

În ceea ce privește mecanismele de acțiune ale nifedipinului, acestea sunt încă în perioada de studiu. Medicamentul pare să aibă și el proprietăți pro-angiogenice (34) și pare să se asocieze cu un răspuns inflamator și cu o rată crescută de proliferare epitelială la nivelul țesuturilor gingivale. Totuși, relația directă între nifedipin și aceste modificări nu a putut fi demonstrată până în prezent (35,36). Studiile realizate de Nishimura et al. sugerează posibilitatea ca nifedipinul să intervină în metabolismul collagenului, inhibându-i degradarea enzimatică de către cathepsinele B și L, favorizând acumularea sa și apariția fibrozei (37).



Fig. 4. Lot tratat cu nifedipin. Epiteliul gingival cu alternanță de zone normale și zone hiperplazice. Lamina propria slab celularizată, intens vascularizată (HE, x100)

Analiza imunohistochimică a expresiei CTGF și Cyr61

Moleculele CTGF și Cyr61, proteine bogate în cisteină, sunt membrii ai aceleiași familii de factori de creștere. Ei intervin în reglarea apoptozei, angiogenezei, a proliferării celulare, iar CTGF pare să stimuleze sinteza componentelor matricii extracelulare, cum este collagenul de tip I (38). Studii numeroase au demonstrat supraexpresia CTGF în afecțiunile însoțite de fibroză (39).

Rezultatele obținute în studiul nostru, privind expresia CTGF, au identificat prezența acestei molecule în țesuturile gingivale ale animalelor tratate cu CsA și nifedipin, dar și în cele ale animalelor de control. Semnalele pe care le-am obținut prin imunohistochimie indică localizarea moleculei atât intracelular, cât și extracelular, rezultate în concordanță cu ale altor autori (4). Celulele epitelului gingival sunt pozitive pentru expresia CTGF, iar intensitatea colorației pare să fie comparabilă între șobolanii tratați medicamentos, dar evident mai crescută decât la animalele control (fig. 5, 6), aspect ce s-ar putea explica printr-un nivel crescut al antigenului în țesuturile animalelor de studiu. În toate cele trei loturi am identificat prezența moleculei și la

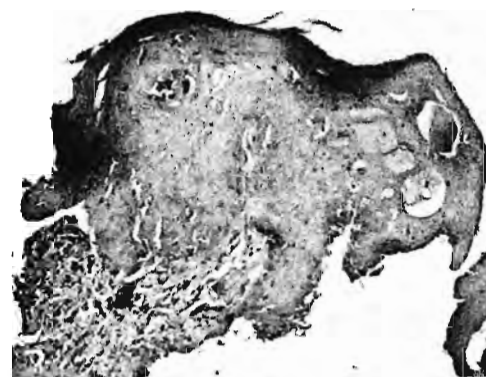


Fig. 5. Lot tratat cu nifedipin. Reacție pozitivă pentru CTGF la nivelul epitelului, fibroblastelor, endoteliului și matricii extracelulare (IHC, x400)



Fig. 7. Lot tratat cu nifedipin. Reacție pozitivă pentru Cyr61 la nivelul epitelului și endoteliului (IHC, x400)

nivelul celulelor endoteliale și a puținelor fibroblaste din lamina propria, fără a sesiza diferențe de intensitate a colorației. Am remarcat în lotul animalelor tratate cu nifedipin o intensificare a colorației în zona subepitelială, posibil datorată formei CTGF extracelulare, legată de componentele matricii (fig. 5).

Expresia Cyr61 în loturile investigate se suprapune peste cea a CTGF, în sensul că sunt pozitive celulele epiteliale, cele endoteliale și fibroblastele (fig. 7, 8), fără o diferență sesizabilă între intensitatea colorațiilor obținute. Remarcăm, însă, absența semnalelor la nivelul laminei propria, ceea

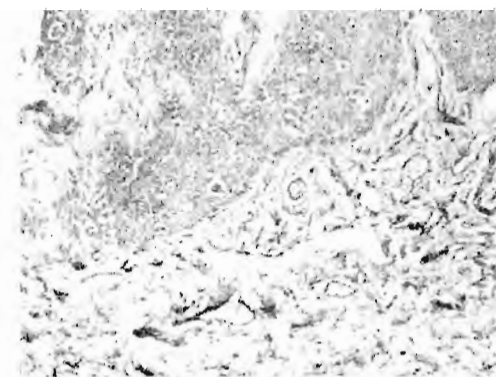


Fig. 6. Lot control. Reacție slab pozitivă pentru CTGF la nivelul epitelului, fibroblastelor, endoteliului și matricii extracelulare (IHC, x200)

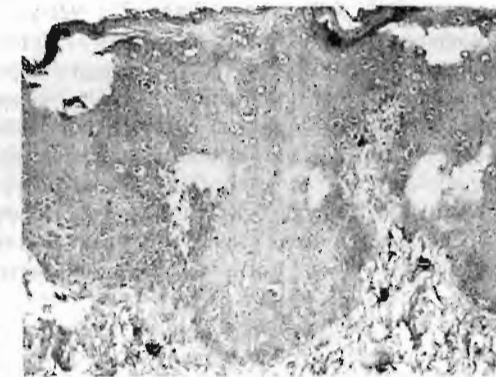


Fig. 8. Lot control. Reacție pozitivă pentru Cyr61 la nivelul epitelului și endoteliului (IHC, x400)

ce sugerează că acest factor de creștere este localizat numai intracelular, aspect ce îl diferențiază de CTGF.

CONCLUZII

CTGF și Cyr61 sunt exprimate în țesuturile gingivale ale animalelor normale și ale celor tratate medicamentos de aceleași elemente celulare, ceea ce ar susține rolul lor în fenomene fiziologice cum sunt proliferarea, apoptoza și angiogeneza, ca procese ale remodelării tisulare.

Colorația mai intensă pentru CTGF și Cyr61 la nivelul țesuturilor gingivale la animalele tratate cu CsA și nifedipin, com-

parativ cu animalele de control, la care se adaugă o intensificare suplimentară a colorației pentru CTGF la nivelul matricii extracelulare din lamina propria la animalele tratate cu nifedipin, comparativ cu cele tratate cu CsA sau animalele de control, ar sugera sinteza crescută și acumularea acestor molecule în țesuturi, ceea ce ar putea explica asocierea celor două medicamente cu apariția modificărilor histologice asociate hipercreșterii gingivale.

BIBLIOGRAFIE

1. Marshall RI, Bartold PM. A clinical review of drug-induced gingival overgrowths. *Aust Dent J* 1999; 44: 219-232.
2. Hart TC, Pallos D, Bozzo L et al. Evidence of genetic heterogeneity for hereditary gingival fibromatosis. *J Dent Res* 2000; 79: 1758-1764.
3. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 217-223.
4. Uzel MI, Kantarci A, Hong HH et al. Connective tissue growth factor in phenytoin-induced gingival overgrowth. *J Periodontol* 2001; 72: 921-931.
5. Kantarci A, Cebeci I, Tuncer O, Carin M, Firalti E. Clinical effects of periodontal therapy on the severity of cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1999; 70: 587-593.
6. Kataoka M, Shimizu Y, Kunikiyo K et al. Cyclosporin A decreases the degradation of type I collagen in rat gingival overgrowth. *J Cell Physiol* 2000; 182: 351-358.
7. McCulloch CA. Drug-induced fibrosis: interference with the intracellular collagen degradation pathway. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2004; 7(5): 720-724.
8. Kataoka M, Shimizu Y, Kunikiyo K et al. Nifedipine induces gingival overgrowth in rats through a reduction in collagen phagocytosis by gingival fibroblasts. *J Periodontol* 2001; 72(8): 1078-1083.
9. Prockop DJ, Kivirikko KI. Collagens: molecular biology, diseases, and potentials for therapy. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 403-434.
10. Frazier K, Williams S, Kothapalli D, Klapper H, Grotendorst GR. Stimulation of fibroblast cell growth, matrix production and granulation tissue formation by connective tissue growth factor. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 404-411.
11. diMola FF, Friess H, Martignoni ME et al. Connective tissue growth factor is a regulator for fibrosis in human chronic pancreatitis. *Ann Surg* 1999; 230: 63-71.
12. Sato S, Nagaoka T, Hasegawa M et al. Serum levels of connective tissue growth factor are elevated in patients with systemic sclerosis: association with extent of skin sclerosis and severity of pulmonary fibrosis. *J Rheumatol* 2000; 27(1): 149-154.
13. Fan WH, Pech M, Karnovsky MJ. Connective tissue growth factor (CTGF) stimulates vascular smooth muscle cell growth and migration *in vitro*. *Eur J Cell Biol* 2000; 79: 915-923.
14. Hertel M, Tretter Y, Alzheimer C, Werner S. Connective tissue growth factor: a novel player in tissue reorganization after brain injury? *Eur J Neurosci* 2000; 12: 376-380.
15. Igarashi A, Nashiro K, Kikuchi K, Sato S, Ihn H, Fujimoto M. Connective tissue growth factor gene expression in tissue sections from localized scleroderma, keloid and other fibrotic skin disorders. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 729-733.
16. Brigstock DR, Goltschmeding R, Katsube KI et al. Proposal for a unified CCN nomenclature. *Mol Pathol* 2003; 56: 127-128.
17. Perbal B. CCN proteins: multifunctional signalling regulators. *Lancet* 2004; 363: 62-64.
18. Leask A, Abraham DJ. The role of connective tissue growth factor, a multifunctional matricellular protein, in fibroblast biology. *Biochem Cell Biol* 2003; 81: 355-363.
19. Xu J, Smock SL, Safadi FF, Rosenzweig AB, Odgren PR, Marks SC jr. Cloning the full-length cDNA for rat connective tissue growth factor: implication for skeletal development. *J Cell Biochem* 2000; 77: 103-115.
20. Inoki I, Shiomi T, Hashimoto G, Enomoto H, Nakamura H, Makino K. Connective tissue growth factor binds vascular endothelial growth factor (VEGF) and inhibits VEGF-induced angiogenesis. *FASEB J* 2002; 16: 219-221.
21. Crean JK, Finlay D, Murphy M, Moss C, Godson C, Martin F. The role of p42/44 MAPK and protein kinase B in connective tissue growth factor induced extracellular matrix protein, cell migration and actin cytoskeletal rearrangement in human mesangial cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 44187-44194.
22. Shimo T, Nakanishi T, Nishida T et al. Connective tissue growth factor induces the proliferation, migration and tube formation of vascular endothelial cells *in vitro* and angiogenesis *in vivo*. *J Biochem* 1999; 126: 137-145.
23. Nishida T, Nakanishi T, Asano M, Shimoto T, Takigawa M. Effects of CTGF-Hcs24, a hypertrophic chondrocyte-specific gene product, on the proliferation and differentiation of osteoblastic cells *in vitro*. *J Cell Physiol* 2000; 184: 197-206.
24. Chaquor B, Whitbeck C, Han JS, Macarak E, Horan O, Chichester P. Cyr61 and CTGF are molecular markers of bladder wall remodeling after outlet obstruction. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: 765-774.
25. Slee RB, Hilier SG, Lague P, Harlow CR, Miele G, Clinton M. Differentiation-dependent expression of connective tissue growth factor and lysyl oxidase messenger ribonucleic acids in rat granulosa cells. *Endocrinology* 2001; 142: 1082-1089.
26. Igarashi A, Nashiro K, Kikuchi K et al. Connective tissue growth factor gene expression in tissue sections from localized scleroderma, keloid, and other fibrotic skin disorders. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 729-733.
27. Goppelt-Strube M, Hahn A, Iwanciw D, Rehm M, Banas B. Regulation of connective tissue growth factor gene expression in human mesangial cells; modulation by HMG CoA reductase inhibitors (statins). *Mol Pathol* 2001; 54: 176-179.
28. Abreu JG, Ketpura NI, Reversade B, De Robertis EM. Connective-tissue growth factor (CTGF) modulates cell signaling by BMP and TGF- β . *Nat Cell Biol* 2002; 4: 599-604.
29. Blom IE, Goltschmeding R, Leask A. Gene regulation of connective tissue growth factor: new targets for antifibrotic therapy? *Matrix Biol* 2002; 21: 473-482.
30. Casavecchia P, Uzel MI, Kantarci A et al. Hereditary gingival fibromatosis associated with generalized aggressive periodontitis: a case report. *J Periodontol* 2004; 75: 770-778.
31. Mori T, Kawara S, Shinozaki M et al. Role and interaction of connective tissue growth factor with transforming growth factor-beta in persistent fibrosis: A mouse fibrosis model. *J Cell Physiol* 1999; 181: 153-159.
32. Ayanoglu CM, Lesty C. Cyclosporin A-induced gingival overgrowth in the rat: a histological, ultrastructural and histomorphometric evaluation. *J Periodontol Res* 1999; 34: 7-15.
33. McCulloch CA, Bordin S. Role of fibroblast subpopulations in periodontal physiology and pathology. *J Periodontol Res* 1991; 26: 144-154.
34. Dusseau J, Hutchins PM. Calcium entry blockers stimulate vasoproliferation on the chick chorioallantoic membrane. *Int J Microcirc Clin Exp* 1993; 13: 219-231.
35. Barak S, Engelberg IS, Hiss J. Gingival hyperplasia caused by nifedipine. Histopathologic findings. *J Periodontol* 1987; 58: 639-642.
36. Bulut S, Uslu H, Handan B et al. Analysis of proliferative activity in oral gingival epithelium in immunosuppressive medication induced gingival overgrowth. *Head Face Med* 2006; 19: 2-13.
37. Nishimura F, Naruishi H, Naruishi K. Cathepsin-L, a key molecule in the pathogenesis of drug-induced and I-cell disease-mediated gingival overgrowth. *Am J Pathol* 2002; 161(6): 2047-2052.
38. Kantarci A, Black Jr SA, Xydias CE et al. Epithelial and connective tissue CTGF/CCN2 expression in gingival fibrosis. *J Pathol* 2006; 210(1): 59-66.
39. Heng ECK, Huang Y, Black Jr SA, Trackman PC. CCN2, connective tissue growth factor, stimulates collagen deposition by gingival fibroblasts via α 3 and α 6- and α 1 integrins. *J Cell Biochem* 2006; 98(2): 409-420.

STUDIU PRIVIND MORBIDITATEA PRIN BOLI DIGESTIVE ÎNTR-UN SPITAL MILITAR ÎN PERIOADA 1995-2003

Maria Liliana Iliescu¹, Corneliu Botez², Georgeta Zanoschi¹

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1. Disciplina de Management sanitar

2. Spitalul Militar Clinic de Urgență "Iacob Czihaș" Iași

HOSPITAL ADMISSIONS FOR DIGESTIVE DISEASES: 1995-2003 MORBIDITY IN A MILITARY HOSPITAL (Abstract): Digestive diseases are still currently one of the leading causes of illness. The study was conducted of those individuals admitted to hospital during the 1995-2003 period, whose main diagnosis at admission to hospital had been encoded according to the International Disease Classification as a digestive disease. The highest rate of admissions was in civilian males (the military hospital assures health care services for militaries and their families), due to duodenal ulcer and liver diseases. The superior level of education could be considered as a source of stress, and a risk factor for duodenal ulcer (odd ratio = 1.058). **Key words:** MILITARY HOSPITAL ADMISSION, DIGESTIVE DISEASES, DUODENAL ULCER, LIVER DISEASE

În ultima vreme, în patologia, fiziopatologia și diagnosticul afecțiunilor digestive s-au înregistrat progrese importante, în primul rând datorită utilizării tehnicilor moderne de investigații. Aceste tehnici au conturat gastroenterologia ca o specialitate în plin progres, clarificând în mare măsură o serie de aspecte fiziologice, nosologice și clinice.

Studiile populaționale efectuate în diferite zone ale globului, precum și cele efectuate în țara noastră, au scos în evidență ponderea mare pe care o au bolile digestive în patologia generală, multe din aceste afecțiuni fiind grevate de un însemnat potențial invalidant și de complicații severe. Pentru exemplificare, menționăm ulcerele gastrice și duodenale, cu complicațiile acestora, cancerul tractului digestiv, afecțiunile asociate cu diareea și malabsorbția, rectocolita ulcerohemoragică (1).

Creșterea incidenței și a prevalenței prin bolile digestive determină o creștere a adre-

sabilității populației generale la serviciile din rețeaua îngrijirilor primare de sănătate, și, ulterior, induce o creștere a utilizării serviciilor spitalicești (2).

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a studiat, în cadrul cazurilor diagnosticate cu boli digestive, distribuția cazurilor de boală ulceroasă, înregistrate în intervalul 1995-2003, luând în considerare mai multe variabile: grupurile de vârstă, mediile de reședință, sexe, status militar, nivel de școlarizare și grupe de diagnostic. Aceste variabile permit caracterizarea celor luați în studiu.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În perioada menționată au fost internați în unitatea noastră un număr de 11.759 pacienți, diagnosticați cu afecțiuni digestive.

Structura pe grupe de vârstă a lotului studiat evidențiază că aproape o treime

dintre aceștia (30,05%) au vârste cuprinse în intervalul 20-29 ani, pe următoarele locuri ca pondere situându-se cei din grupele 30-39 și 40-49 ani.

Structura lotului investigat după mediul de reședință relevă ușoara predominanță a celor care provin din mediul rural, ponderea acestora fiind de 51,4%, cei din mediul urban reprezentând 48,6%. Fiind vorba despre o structură organizațională care nu aparține sectorului public, este de așteptat ca, atunci când se analizează structura lotului studiat pe sexe, cel masculin să fie majoritar. Acesta reprezintă, ca pondere, 75,45% din totalul celor investigați.

Personalul militar reprezintă aproape o treime din dimensiunea lotului, marea majoritate fiind reprezentată de persoanele civile (70,46%). Menționăm că spitalul furnizează asistență specifică personalului militar arondat instituției, dar și familiilor militarilor.

Lotul pacienților spitalizați pentru boli digestive are o structură după nivelul de școlarizare care o reflectă în linii mari pe cea pe care o regăsim la nivelul tuturor celor internați în Spitalul Militar, indife-

rent de diagnostic.

Drept urmare, ponderea cea mai mare este reprezentată de persoanele cu studii la nivel de școală generală și la nivel de liceu, cei cu studii superioare fiind doar într-o proporție redusă.

În cadrul bolilor digestive, boala ulceroasă și hepatopatiile au determinat frecvența cea mai mare a internărilor (44,33 și respectiv 31,98%) (tab. I).

În cadrul Spitalului Militar din Iași s-au internat 5213 cazuri diagnosticate cu boală ulceroasă. Boala a fost mai frecventă la sexul masculin - diferența dintre cele două sexe este puternic semnificativă ($\chi^2 = 169,42$, $p < 0,001$), la cei din mediul rural - diferența între mediul urban și cel rural fiind nesemnificativă, la cei cu studii medii (școală generală și liceu), fiind afectați în mod constant atât militarii în termen cât și civilii (tab. II).

Grupurile de vârstă cele mai afectate au fost 10-19 ani și 20-29 ani, după aceste limite frecvența cazurilor fiind semnificativ scăzută ($\chi^2 = 5,32$, $p = 0,0210$), și în relație constantă cu utilizarea medicamentelor antiinflamatorii nesteroidiene (tab. III).

TABELUL I
Structura pe grupe de diagnostic în cadrul afecțiunilor digestive

Afecțiuni digestive	Număr cazuri	Pondere (%)
Boala ulceroasă	5.213	44,33
Hepatopatii	3.760	31,98
Bolile esofagului	548	4,66
Colecistite	546	4,66
Pancreatite	370	3,14
Tumori	293	2,49
Boli intestinale	290	2,46
Altele	739	6,28
Total	11.759	100,00

TABELUL II
Distribuția pe sexe, medii de reședință și status militar a cazurilor de boală ulceroasă, internate în Spitalul Militar, Iași

Boala ulceroasă	Sexe		Medii de reședință		Status militar	
	Masculin	Feminin	Urban	Rural	Civili	Militari
Nr.cazuri	4397	816	2473	2740	3269	1944
% total	84,35	15,65	47,44	52,56	62,70	37,30

TABELUL III
Structura pe grupe de vârstă a cazurilor cu boală ulceroasă

Grupuri de vârstă	Număr cazuri	Pondere (%)
10-19 ani	1030	19,75
20-29 ani	2138	41,01
30-39 ani	796	15,28
40-49 ani	601	11,53
50-59 ani	473	9,07
60 ani și peste	175	3,35
Total	5213	100,00

TABELUL IV
Distribuția după nivelul de școlarizare a cazurilor de boală ulceroasă, internate în Spitalul Militar, Iași, 1995-2003

Nivelul de școlarizare	Număr cazuri	Pondere (%)
Școală generală	2253	43,22
Liceu	2595	49,78
Studii superioare	365	7,00
Total	5231	100,00

Nivelul superior de școlarizare poate fi asociat cu o sursă de stres. În cazul persoanelor cu studii superioare, pentru condițiile de muncă primează factorii decizionali, răspunderea și suprastimularea informațională, la care se asociază componenta emoțională, anticipativă cu manifestări neuro-endocrine, cardiovasculare, metabolice și efecte neuromotorii care însoțesc eforturile fizice din timpul antrenamentelor specifice profesiei de militar, pentru militarii activi (tab. IV).

Studiul nostru decelează posibilitate considerării studiilor superioare drept factor de risc pentru boala ulceroasă, OR = 1,058.

CONCLUZII

1. Studiile populaționale efectuate în diferite țări, ca și cele din România, au evidențiat ponderea mare pe care o au bolile digestive în patologia generală, multe dintre acestea fiind grevate de un însemnat potențial invalidant și complicații severe.

2. Importanță problemă de morbiditate, bolile digestive determină o solicitare mar-

cată a Spitalului Militar din Iași, având drept consecință un consum ridicat de resurse materiale, financiare, dar și umane.

3. Există o corespondență evidentă între statusul militar și numărul de internări prin boli digestive, numărul cazurilor internate fiind mai mare la persoanele civile.

4. În cadrul afecțiunilor digestive, ulcerul gastric și cel duodenal au determinat frecvența cea mai mare a internărilor, și anume 44,33%.

5. În cazul persoanelor cu studii superioare, pentru condițiile de muncă primează factorii decizionali, răspunderea și suprastimularea informațională, la care se asociază componenta emoțională, anticipativă cu manifestări neuro-endocrine, cardiovasculare, metabolice și efecte neuromotorii care însoțesc eforturile fizice din timpul antrenamentelor specifice profesiei de militar, pentru militarii activi. Studiul nostru decelează posibilitate considerării studiilor superioare drept factor de risc pentru boala ulceroasă, OR = 1,058.

BIBLIOGRAFIE

1. Friedman L, Peterson W. Peptic ulcer and related disorders. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998, 1596-1616.
2. Gisbert JP, Blanco M, Mateos JM et al. H. pylori-negative duodenal ulcer prevalence and causes in 774 patients. *Dig Dis Sci* 1999; 44 (11): 2295-2302.

NOUTĂȚI

RISCURILE MATERIALELOR UTILIZATE ÎN MEDICINA DENTARĂ

Materialele dentare reprezintă substitutele cele mai frecvent utilizate pentru a înlocui țesuturi umane, mai mult de jumătate din populația țărilor industrializate fiind tratată anual prin aplicarea unor restaurări dentare. Controversele legate de efectele secundare ale amalgamului dar, mai ales, creșterea exigențelor estetice ale pacienților, au condus treptat la limitarea utilizării acestui material tradițional și extinderea aplicațiilor clinice ale unor materiale moderne. Totuși cercetările efectuate asupra efectelor locale și sistemice ale aplicării unor astfel de materiale pe termen lung, sunt relativ puține. Analiza certificatelor de conformitate în cazul a 482 de produse stomatologice existente în Registrul Materialelor Dentare din Suedia a condus la rezultate surprinzătoare. În multe cazuri, informația oferită de producător era incompletă. Descrierea tuturor substanțelor din compoziția materialelor nu era disponibilă, fie pentru că era considerată secret de fabricație fie pentru că anumite substanțe erau în cantitate mai mică decât limita maximă admisă. Dintre cele 377 de substanțe conținute în aceste materiale, doar 219 au putut fi identificate și doar pentru 26% dintre acestea erau semnalate riscurile în textul furnizat de producător. Prezentarea incompletă a efectelor secundare adverse și a modului de prevenire a acestora demonstrează imposibilitatea producătorilor de a testa complet produsele, evaluare laborioasă care necesită echipament sofisticat și competență. În unele situații, în compoziția unor materiale apar substanțe ale căror efecte secundare sunt semnalate în literatura de specialitate dar care nu sunt descrise în certificatul produsului. De exemplu cristobalitul, anumite metale și lantanidele conținute în anumite materiale ar putea prezenta riscuri pentru pacient ca și pentru personalul medical care le manipulează. Cristobalitul, identificat într-un gips utilizat pentru turnarea aliajelor, este un cunoscut carcinogen și totodată un factor de risc pentru apariția silicozei. Alături de metalele utilizate în mod tradițional în materialele dentare ca nichelul, platina, cobaltul, titanul și cuprul, se utilizează acum galiiu, indiu, hafniu, iridiu, molibden, niobiu, paladiu, reniu, ruteniu, tantal, wolfram, zirconi, lantanum. Cele mai multe dintre aceste substanțe au fost studiate insuficient sau deloc din punct de vedere toxicologic iar câteva sunt cunoscute ca având efecte adverse (lantanum are efecte neurotoxice, yterbium are efecte embriotoxice). Dezvoltarea fără precedent a pieței materialelor stomatologice a determinat introducerea unui mare număr de produse noi, cu compoziții foarte complexe, ceea ce crește riscul apariției unor efecte secundare adverse, cu atât mai mult cu cât controlul produselor stomatologice pare mai puțin riguros chiar și în comparație cu cel din industria cosmeticelor. Este necesară elaborarea unor noi reglementări similare celor specifice produselor farmaceutice, care să controleze riscul acestor materiale și să oblige producătorul să semnaleze efectele adverse în certificatele de conformitate eliberate pentru aceste materiale. Practicienii stomatologi vor fi astfel avizați cu privire la riscurile pe care aceste materiale noi le pot prezenta pentru pacient dar și pentru personalul medical care le manipulează (Tilberg A, Järholm B, Berglund A. Risks with dental materials. *Dent Mat* 2008; 24: 940-943).

Gianina Iovan

CERCETĂRI CLINICO-EPIDEMIOLOGICE, RETROPROSPECTIVE, PE UN LOT DE 2888 BOLNAVI SPITALIZAȚI PENTRU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ESENȚIALĂ ȘI COMPLICAȚIILE SALE, ÎN JUDEȚUL BACĂU, ÎN PERIOADA 1996-2007

Maria Emilia Oancă¹, A. Ivan², Alina Manole², Mioara Matei², Doina Azoicăi²

1. Cabinet Individual Medicină de Familie, Bacău

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

2. Disciplina de Asistență Primară a Stării de Sănătate și Epidemiologie

RETROPROSPECTIVE CLINICAL EPIDEMIOLOGICAL RESEARCH ON A SAMPLE OF 2888 INPATIENTS ADMITTED FOR ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION AND ITS COMPLICATIONS, IN BACAU COUNTY, BETWEEN 1996-2007 (Abstract): Clinical epidemiological studies bring important information for prevention programmes elaboration, in order to reduce the severe impact of essential arterial hypertension (EAHT) on certain significant proportions of population. **Material and methods:** Result of clinical epidemiological studies on a sample of 2888 inpatients are exposed; 1258 males, 1630 females; 1554 from urban and 1334 from rural areas; 729 from age groups < 15-30 and 2159 from 31 to = 60. **Results:** Prevalence of hospitalized cases was greater in females (56.5 / 43.5) and urban area (53.8/46.2); 52.2% belonged to age groups < 15 to 30 and 74.8%, 31 - = 60; 51.4% workers from industry and agriculture. Clinical forms: Ist degree - 40.2%; IInd - 31.4%; IIIrd - 16.3% and only systolic EAHT - 11.9%. Complications: ischemic cardiac disease - 54%; stroke - 14.5%; periphery vascular disease - 25%. A percent of 49.1 needed 6-10 days for one hospitalization and 21.1, 11-15 days. **Key words:** ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION, EPIDEMIOLOGY, CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

Complexitatea procesului epidemiologic și a manifestărilor clinice ale hipertensiunii arteriale esențiale (HTAE) ridică importante obstacole în direcția realizării supravegherii multidisciplinare a grupurilor populaționale cu risc, în scopul eficientizării programelor prevenționale și terapeutice.

În acest context, cercetările clinico-epidemiologice, efectuate în cât mai variate irii geografice, aduc informații valoroase pentru elaborarea și realizarea programelor de prevenție pentru a reduce impactul, atât de sever, produs de HTAE asupra unor proporții semnificative din populație (1,2,3,4,5).

Cercetările epidemiologice, populaționale sau clinice, pe lângă contribuția la o

mai completă cunoaștere a prevalenței bolii, are și importante efecte educaționale, ameliorând contribuția populației la prevenția și terapia, în ambulator, reducând, astfel, costurile financiare pe care le determină HTAE. Cercetările noastre, într-o zonă din Moldova, vor putea completa, în mod favorabil, cunoștințele privind epidemiologia și vor facilita astfel, prevenția și terapia HTAE.

MATERIAL ȘI METODE

Culegerea informațiilor pentru lotul de 2888 bolnavi, privind aspectele epidemiologice și clinice ale HTAE, s-a realizat cu sprijinul Autorității Județene de Sănătate Publică și al Serviciului de evidență sta-

tistică al Spitalului Județean Bacău. Datele necesare cercetărilor au fost completate și cu cele obținute cu ajutorul unei fișe de anchetă clinico-epidemiologică, realizată cu sprijinul Catedrei de Asistență Primară a Stării de Sănătate și Epidemiologie, din U.M.F. „Gr.T. Popa” Iași. Prelucrarea și interpretarea datelor s-au efectuat prin metode epidemiologice și statistico-matematice și computerizate.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

1. *Evoluția anuală, pe sex și medii.* Atât prin valorile anuale cât și prin cele care exprimă situația pentru 12 ani, prevalența HTAE spitalizată a fost, cu o diferență moderată, în favoarea sexului feminin (M: 43,5%; F: 56,5%) ($p > 0,05$). Și în ceea ce privește proveniența bolnavilor în raport de medii, diferențele anuale și cele pentru întreaga perioadă au evidențiat valori ușor mai crescute pentru urban (53,8%), față de rural (46,2%) ($p = 0,05$).

Expunerea, aproape similară, la acțiunea unor factori de risc, a populației de ambele sexe, poate explica diferența, slab semnificativă, a prevalenței bărbaților și femeilor cu HTAE, care au necesitat spitalizare în perioada la care ne referim.

2. *Distribuția anuală și pe grupuri de vârstă.* Din cercetările efectuate pe lotul de 2888 bolnavi cu HTAE spitalizați, a rezultat că cele 4 grupuri de vârstă: < 15 la 30

ani, au prezentat valori, cu creșteri moderate (2,8 – 9,6%) cu un total de 729 cazuri (52,2%). După vârsta de 31 ani, treptat, până după 60, prevalența internărilor a crescut, totalizând 2159 cazuri (74,8%). Astfel, a rezultat o creștere deosebit de semnificativă a prevalenței cazurilor de HTA spitalizate, în cei 12 ani, pentru vârsta de peste 31 ani ($p < 0,005$).

Vârsta, ca indicator de cumulare a efectelor agresionale ale factorilor de risc pentru HTAE, s-a dovedit, și în cazul nostru, similar cu datele altor autori, a fi un factor de predicție pentru riscul de producere a HTAE. De aici, sugestii pentru prevenție, supravegherea grupurilor cu risc și promovarea unui program terapeutic, în ambulator, pe termen lung, cu inducerea spitalizărilor periodice pentru cazurile care prezintă dificultăți în realizarea unei terapii farmaceutice și printr-un comportament protector (fig. 1).

3. *Evoluția anuală și pe categorii ocupaționale.* Analiza pe 6 categorii ocupaționale a celor 2888 bolnavi spitalizați cu HTAE a evidențiat că, în cei 12 ani luați în studiu retrospectiv, numărul spitalizărilor a înregistrat anual, diferențe cu semnificație medie ($p \leq 0,05$).

În cazul pensionarilor, numărul de asistați în spital pentru HTAE a crescut de la 23 în 1996 la 43 în 2007, reflectând și sporirea în general, a persoanelor intrate în

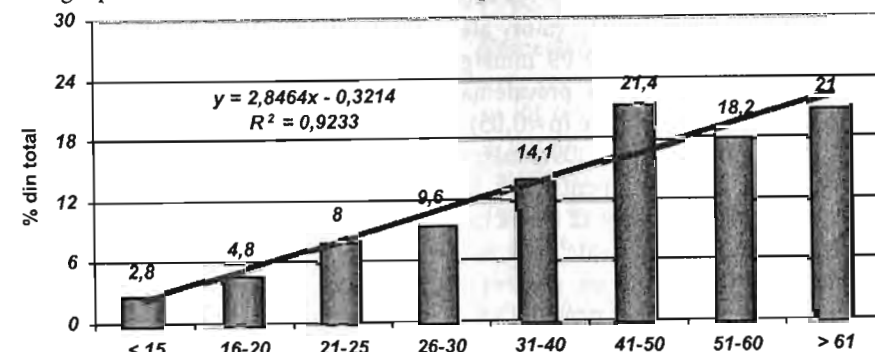


Fig. 1. Distribuția pe grupuri de vârstă a valorilor prevalenței hipertensiunii arteriale esențiale, cumulate pentru 12 ani, în județul Bacău, în perioada 1996-2007

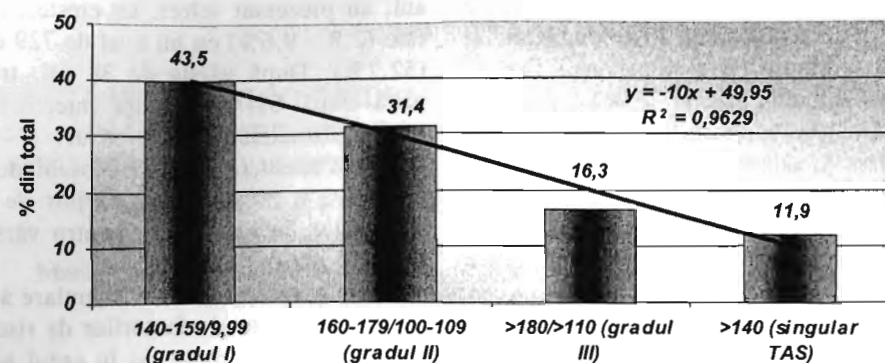


Fig. 2. Formele clinice în raport cu valorile TAS/TAD pentru 2888 bolnavi cu hipertensiune arterială esențială, incluși într-un program terapeutic evaluat prin spitalizare, pe durata a 12 ani (1996-2007)

această categorie, ajungând la 26,4% din cei 2888 bolnavi luați în studiu, proporție similară cu muncitorii din industrie.

Și pentru categoria șomerilor, proporția celor spitalizați pentru HTAE, a crescut de trei ori (5,5% în 1996 la 16,6% în 2007). Situația se explică atât prin numărul în creștere anuală a șomerilor, cât și datorită stresului și altor factori de risc implicați în apariția și agravarea HTAE.

Pentru întreaga perioadă de 12 ani, bolnavii spitalizați pentru HTAE au totalizat 51,4% pentru categoriile ocupaționale cele mai active (muncitorii din industrie și agricultură).

4. Analiza relației dintre formele clinice și valorile tensiunii arteriale. Din total, 1162 (40,2%) pacienți au prezentat, în toți anii luați în studiu (1996-2007), valori ale TAS de 140-159 și TAD de 90-99 mmHg (forma clinică: gradul I) cu o prevalență anuală cu diferențe nesemnificative ($p=0,05$). În gradul II HTAE (160-179/100-109 mmHg) s-au încadrat 908 (31,4%), pentru ca în gradul III (>180/>110 mmHg) să fie incluse 470 (16,3%) cazuri spitalizate. Un număr de 344 (11,9%) bolnavi au prezentat creșteri (>140 mmHg) numai pentru TAS.

Analiza comparativă a celor 4 categorii de bolnavi a evidențiat că, în majoritatea lor (40,2%), au fost depistați și incluși în

tratament, într-o fază a HTAE cu reale posibilități de aducere „sub control”, cu rezultate favorabile, pe termen lung, atât de ordin medical, cât și socio-economic (fig. 2).

5. Durata tratamentului. În 12 ani luați în studiu, cei 2888 bolnavi cu HTAE spitalizați au beneficiat de tratament farmacologic: 647 (22,4%) pe o durată mai mică de un an; 627 (21,7%) pentru 2 ani și cei mai mulți, 1614 (55,9%) au depășit 3 ani de tratament. Rezultă și din observațiile noastre faptul că HTAE este o maladie care necesită un tratament pe termen lung, atât în ambulator, cât și prin spitalizări periodice (6,7,8).

6. Frecvența internărilor anuale. În raport cu gravitatea evoluției HTAE, accesibilitatea la o asistență de specialitate și nivelul educațional, cei mai mulți bolnavi (57,6%) au beneficiat de o internare în fiecare an. Un număr de 2-3 sau mai multe internări anuale au fost înregistrate pentru 24,4% și respectiv 18,2% din cei 2888 bolnavi incluși în studiul retrospectiv. Pentru cele 3 categorii ale frecvenței internărilor s-au semnalat diferențe semnificative de la un an la altul ($p=0,05$).

Este important faptul că spitalizările anuale, cu o frecvență de peste 3, nu reprezintă decât 18,2%, ceea ce exprimă existența unor rezultate favorabile, urmare

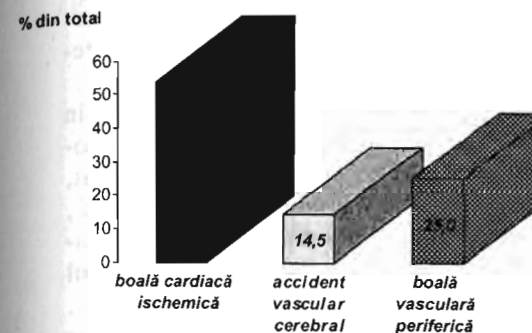


Fig. 3. Prevalența anuală a unor complicații semnalate la 2888 bolnavi cu hipertensiune arterială esențială, luați în studiu în perioada 1996-2007

a activității prevenționale și terapeutice din partea medicilor de familie și a specialiștilor din unitățile de ambulator.

7. Analiza prevalenței unor complicații și boli asociate pentru bolnavii cu hipertensiune arterială esențială. În cei 12 ani luați în studiul retrospectiv, prevalența cea mai ridicată între complicațiile HTAE a fost boala cardiacă ischemică (54%), urmată de boala vasculară periferică (25%) și accidentul vascular cerebral (14%).

Din cercetările efectuate, toate cele 3 categorii de complicații au înregistrat diferențe anuale semnificative ($p \leq 0,05$). Între cele trei categorii de boli asociate cu HTAE, în 53,2% au fost evidențiate dislipidemiile și, în proporții egale (23,1%), diabetul zaharat și obezitatea (fig. 3).

8. Evaluări asupra unor factori de risc. Analizând, pe baza unei fișe de anchetă, special concepută, consumul de țigarete (>10/zi), s-au constatat diferențe semnificative, cu creșteri de la 44,8% în 1996, până la 65,3% în 2007. Prevalența consumatorilor de tutun (>10 țigarete/zi) a înregistrat proporții de peste 50% în 8 din cei 12 ani luați în studiu, pentru ca, în mod constant, după 2004, proporția să depășească, anual, 60%.

Pentru întreaga perioadă de 12 ani, tabagismul (>10 țigarete/zi) a înregistrat o prevalență de 55%. La acesta se adaugă, în

proporții ridicate, și sedentarismul (comportamental sau ocupațional) cu 55%, precum și consumul zilnic în exces, de sare alimentară (69%).

9. Durata medie (zile) pentru o internare. Analizând numărul mediu de zile necesar pentru o internare folosind o grupare arbitrară de: <5, 6-10, 11-15 și ≥16 zile, a rezultat că aproape jumătate din cazuri (49,1%) au necesitat 6-10 zile și 21,1%, 11-15 zile, iar 70,2% din cei 2888 bolnavi luați în studiu au beneficiat, în medie, pentru cei 12 ani, între 6 și 15 zile pentru o internare. Aceste date evidențiază o evoluție gravă pentru majoritatea bolnavilor spitalizați, situație care atestă și faptul că HTAE este o maladie costisitoare și cu implicații nefavorabile pentru individ, familie și societate.

În cazul nostru, sunt de evaluat și extremele: au necesitat <5 zile - 16,2% dar și ≥16, 13,2% pentru spitalizare, bolnavi care au prezentat forme clinice aflate „sub control”, dar și cei a căror evoluție gravă a avut nevoie de o perioadă lungă de terapie sub supraveghere clinică.

Valorile de prevalență a spitalizărilor nu au prezentat diferențe anuale semnificative, dovedind necesitatea supravegherii în ambulator a bolnavilor, pentru a reduce frecvența spitalizărilor care presupun procese de „dezinserție socială” și creșterea costurilor pentru HTAE.

CONCLUZII

Cercetările epidemiologice retrospective, realizate într-o zonă din Moldova, pe un lot reprezentativ de bolnavi (2888) și pe o durată lungă de timp (12 ani) aduc informații variate care pot completa, în mod favorabil, cunoștințele privind epidemiologia și vor facilita, astfel prevenția și terapia HTAE.

Prevalența spitalizărilor, pentru cei 12 ani, a avut valori moderat crescute pentru sexul feminin (56,5%) și, de asemenea, ușor crescute pentru mediul urban (53,8%).

După vârsta de 31 de ani, treptat, până după 60, prevalența internărilor a crescut, ajungând la 74,8% din totalul celor 2888 cazuri. Forma clinică, în raport cu valorile TA, a fost repartizată în 4 categorii: 40,2% cu TAS de 140-159 și TAD: 90-99 mmHg; 31,4% cu TAS: 160-179 și TAD: 100-109; 16,3% cu >180 / >110 mmHg, iar 11,9% au prezentat creșteri numai pentru TAS (>140mmHg).

Cei mai mulți dintre bolnavii cu HTAE (57,6%) au beneficiat de câte o internare în fiecare an, însă 2-3 sau mai multe internări au fost necesare pentru 42,6% din cazuri,

iar 54% au semnalat, între complicații, cardiopatia ischemică și boala vasculară periferică și 14,5% accidentul vascular cerebral.

Din multitudinea de factori implicați în inducerea HTAE, prevalența consumatorilor de tutun (> 10 țigarete/zi) a înregistrat, în unii ani, valori care au depășit 60%, sedentarismul (comportamental sau ocupațional) a avut proporții de 55% și consumul zilnic, în exces, de sare alimentară, 69,4%.

Analiza numărului mediu de zile necesar pentru o internare, a evidențiat că 49,1% din cazuri au necesitat 6-10 zile și 2,1%, de la 11 la 15 zile.

BIBLIOGRAFIE

1. Azoicăi D. Aspecte actuale în studiul epidemiologic în hipertensiunea arterială esențială. *Rev Med Chir* 1993; 98 (2): 57-65.
2. Azoicăi D. *Contribuții la cunoașterea epidemiologiei hipertensiunii arteriale esențiale*. Teza de doctorat. UMF "Gr.T. Popa" Iași, 1994.
3. Ivan A, Groll M, Duda R et al. Results of 7 years epidemiological investigations in industrial and school environment. Evaluation of some risk factors for essential arterial hypertension. Comparative epidemiological investigations in industrial and school units. *Rev Med Chir* 1990; 94 (2): 345-350.
4. Ivan A, Azoicăi D, Groll M et al. Certains questions des facteurs de risque dans la hypertension arterielle essentielle. *J Med Prev* 1993; 1 (2-3): 127-133.
5. Ivan A, Azoicăi D, Costan A. The prevalence of arterial hypertension and some risk factors in urban and rural areas in North-Eastern Romania. *J Med Prev Iași* 1998; 1: 107-116.
6. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275 (20): 1571-1576.
7. McMahon S. Blood pressure and risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 50-52.
8. Wolf HK, Tuomilehto J, Kuulasmaa K et al. Blood pressure levels in the 41 populations of the WHO MONICA PROJECT. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 733-742.

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR

ARTICOLE ORIGINALE

EDUCAȚIA PENTRU SĂNĂTATEA ORALĂ FACTOR ESENȚIAL DE PROMOVARE A SĂNĂTĂȚII ORALE

I. Dănilă, Iulia Săveanu, Adina Evghenikos, Carina Balcos

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină Dentară

Disciplina de Stomatologie Preventivă

EDUCATION FOR ORAL HEALTH - AN ESSENTIAL FACTOR FOR IMPROVEMENT OF ORAL HEALTH (Abstract): The impact of mothers and teachers on oral health (OH) education of the children may have a significant impact on the oral health of the next generations. The aim of this study was to assess the level of knowledge and attitudes towards OH among mothers and teachers. **Material and methods:** A longitudinal study was initiated in Iași, in 2004, on a series of 375 mothers, 198 teachers and 441 schoolchildren. OH care habits and knowledge of mothers and teachers were analysed, using three different types of questionnaires. Further on, the relation to socio-economic status and evaluation of the impact of an educational program for parents and teachers were discussed. **Results:** The amount of OH knowledge was higher for teachers compared to mothers. Mothers with postgraduate studies were better informed, while 20 % had no OH knowledges ($p = 0.05$). **Conclusions:** Education of the parents and teachers is very important, because they can improve the quality of life for children. **Key words:** EDUCATION, ORAL HEALTH

Focalizarea educației sănătății și promovarea eforturilor prezintă un potențial pozitiv pentru un impact major al sănătății orale în generația viitoare. În educația pentru sănătate, familia și cadrele didactice îndeplinesc un rol important, dar impactul cadrelor medicale și a mijloacelor mass-media sunt decisive.

Scopul studiului a fost de schimbare a atitudinii părinților și profesorilor (educatorilor) față de sănătatea orală.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul s-a desfășurat în școli ale municipiului Iași și a cuprins elevi (441), părinți (375) și profesori (198). Au fost utilizate tipuri diferite de chestionare pentru fiecare categorie în parte, rata de răspuns fiind de 80% (elevi), 86% (mame), 100% (profesori). Au fost evaluate atât statusul oro-

dentar al copiilor, cât și nivelul de cunoștințe și atitudini al mamelor și educatorilor privind starea de sănătate orală.

Chestionarele au fost elaborate, realizate și evaluate de către specialiști (1,2). Chestionarele se încadrează în standardele și criteriile Organizației Mondiale a Sănătății (3) și cuprind întrebări referitoare la comportamentul, cunoștințele și atitudinile privind sănătatea orală (1). Chestionarele au fost validate în anul 1992 de către Poul Erik Petersen, profesor al Universității de Științe, Departamentul de Dentistică Comunitară, Copenhaga, Danemarca și revalidate în anul 2004 de către Aurel Stan, conferențiar la catedra de Psihosociologie din cadrul Universității „Al.I. Cuza” Iași.

S-au purtat discuții pe tema igienei orale, cu incriminarea responsabilității pentru sănătate, s-a evidențiat rolul periajului den-

tar, rolul alimentației pentru sănătatea orală, folosirea firului interdental în contactele interproximale, importanța vizitelor la stomatolog. În ceea ce privește modul de colaborare cu profesorii (educatorii), bianual i-am antrenat la discuții pe tema educației sănătății orale. Am făcut demonstrații și am optat pentru metoda de predare a lecțiilor în clasă, lecții de educație a sănătății dentare către elevi.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Comparând gradul de cunoștințe al mamelor și profesorilor se observă un nivel mult mai înalt de cunoștințe la profesori, comparativ cu mamele, în ceea ce privește cumulumul de informații și cunoștințe în producerea cariei dentare, atât în anul 2006, cât și în anul 2008. Evaluarea răspunsurilor mamelor prezintă diferențe pentru răspunsul zahărul/dulciurile - 2008 vs 2006, fapt dovedit de un coeficient de corelație $r = -0.3274$, pentru un nivel de semnificație $p = 0.0116$, la un interval de confidență de 95%, iar la profesori distribuția este încrucișată în ceea ce privește factorul teren și prezența bacteriilor în producerea cariei dentare. Corelația multiplă an de studiu vs.

mame/profesori vis-a-vis de răspunsurile date demonstrează faptul că sunt influențate în mod semnificativ de calitatea subiectului (mame/profesori) și nu de anul de studiu (tab. I, II).

Numărul răspunsurilor pozitive, respectiv „zahărul” și „lipsa igienei orale corecte”, influențează apariția cariilor date de profesori (1,29) și diferă semnificativ de numărul răspunsurilor pozitive date de mame (1,21), valoarea raportului de risc RR fiind mai mare decât 1. În celelalte cazuri diferențele sunt foarte mari, valoarea RR (raportului de risc) fiind mai mare decât 2 (95% CI) (fig. 1).

Rezultatele testului neparametric Chi-pătrat indică diferențe semnificative între răspunsurile date de profesori față de cele date de mame, ceea ce denotă opinii diferite în ceea ce privește răspunsul la această întrebare (tab. III). Valorile χ^2 calculate pentru fiecare alternativă a întrebării sunt mult mai mari față de valoarea de referință $\chi^2 = 3,84$, corespunzătoare unui grad de libertate ($df = 1$).

În anul 2006, atât mamele, cât și profesorii, considerau că prevenția cariei dentare se poate face prin periaj dentar 90%,

TABELUL I

Testul de corelație neparametrică Kendall τ (mame)

Răspunsuri mame vs. anul de studiu (2004/2006)	Coeficient de corelație r	Z	p - nivel de semnificație (95% - Interval de confidență)
„Ce credeți că produce carierea dinților?”			
Moștenirea ereditară (teren)	-0.077742	-0.973949	0.330082
Bacteriile	0.036255	0.451714	0.651475
Zahărul/dulciurile	-0.327400	-4.52141	0.011688
Lipsa igienei orale corecte	-0.002421	-0.029369	0.976570

TABELUL II

Testul de corelație neparametrică Kendall τ (profesori)

Răspunsuri profesori vs. anul de studiu (2004/2006)	Coeficient de corelație r	Z	p - nivel de semnificație (95% - Interval de confidență)
„Ce credeți că produce carierea dinților?”			
Moștenirea ereditară (teren)	0.538802	3.582560	0.000340
Bacteriile	-0.150685	-1.49556	0.134768
Zahărul/dulciurile	0.040474	0.384933	0.700287
Lipsa igienei orale corecte	0.205021	1.056642	0.290675

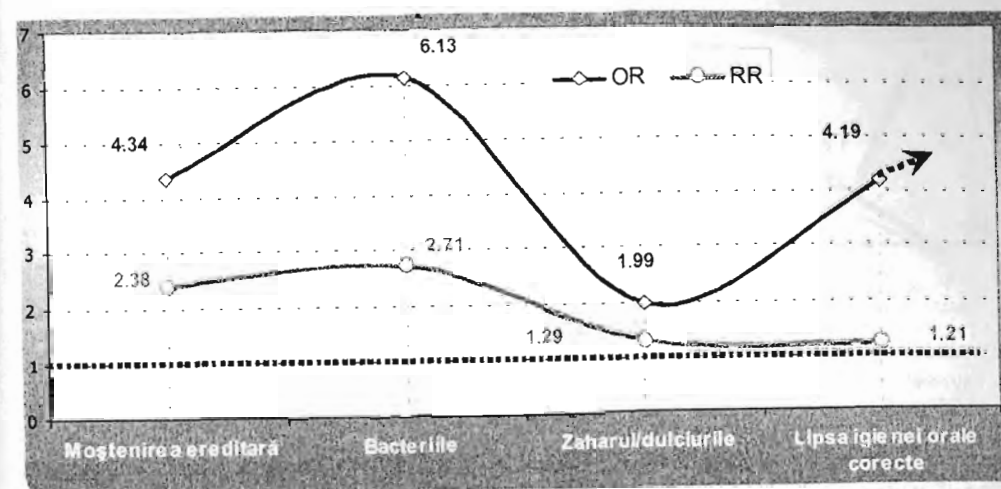


Fig. 1. Raportul de șansă și risc pentru răspunsurile pozitive la întrebarea „Ce credeți că produce carierea dinților?” profesori vs. mame

TABELUL III

Raportul de șansă și risc pentru răspunsurile pozitive la întrebarea „Ce credeți că produce carierea dinților?” profesori vs. Mame

TEST STATISTIC	Valoare estimată	95 % Interval de confidență	
		Minim	Maxim
	Chi pătrat χ^2		p
	(95 % interval de confidență)		
Moștenirea ereditară (teren)	64.51	0.00	
Bacteriile	95.99	0.00	
Zahărul/dulciurile	13.64	0.0002214	
Lipsa igienei orale corecte	23.78	0.0000011	

vizite regulate la stomatolog 88%, prin folosirea fluorului 55 - 65%, evitarea consumului de zahăr 40%, utilizarea firului interdental 30 - 40%. În anul 2008 crește nivelul de informare, atât al mamelor, cât și al profesorilor, cu privire la rolul fluorului în producerea cariei dentare. Astfel, constatăm la mame o creștere a răspunsurilor pozitive cu aproximativ 8% pentru răspunsul „fluorul previne caria dentară”, iar la profesori cu 10%.

Realizarea tabelor de contingență corespunzătoare fiecărei alternative de răspuns la întrebarea „Cum credeți că puteți preveni carierea dinților?” a permis calculul raportului de risc (RR), pentru un interval de încredere de 95%. (fig. 2, tab. IV).

În Polonia - 19 % dintre mame și 23 %

profesori, iar în Belarus 35% mame și 55% profesori consideră că bacteriile sunt cauza producerii cariei dentare (4).

Mamele și profesorii consideră în procentaj de aproximativ 80% că igiena incorectă a dinților provoacă sângerări ale gingiilor, fiind urmată de placa bacteriană (profesorii 58 - 68% și mamele 48 - 53%) și de dieta necorespunzătoare (44% profesori și 30% mame).

Studiul incidenței răspunsurilor pozitive profesori vs. mame, în corelație multiplă, pentru alternativele întrebării „Ce credeți că provoacă sângerarea gingiilor?” evidențiază diferențe între valorile procentuale corespunzătoare răspunsului „ereditate”, „boli generale”, „placă bacteriană”, „dieta nesănătoasă” și „nu știu”. Atât mamele, cât

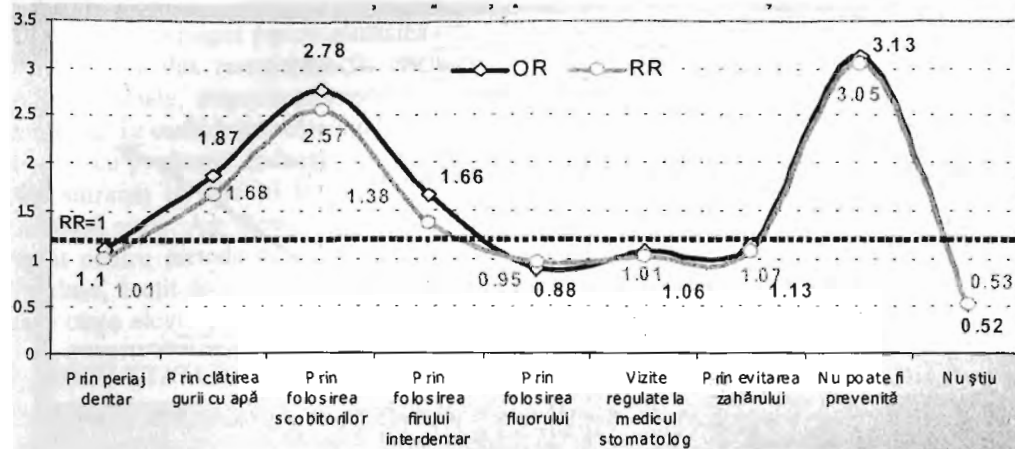


Fig. 2. Raportul de șansă și risc pentru răspunsurile pozitive la întrebarea „Cum credeți că puteți preveni carierea dinților?” profesori vs. mame

TABELUL IV

Raportul de șansă și risc pentru răspunsurile pozitive la întrebarea „Cum credeți că puteți preveni carierea dinților?” profesori vs. Mame

TEST STATISTIC	Valoare estimată	95 % Interval de confidență	
		Minim	Maxim
	Chi pătrat χ^2	P	
	(95 % interval de confidență)		
Prin periaj dentar	0.07	0.7870625	
Prin clătirea gurii cu apă	7.62	0.0057707	
Prin folosirea scobitorilor*	7.89	0.0049818	
Prin folosirea firului interdentar	7.78	0.0052735	
Prin folosirea fluorului	0.48	0.4872935	
Vizite regulate la medicul stomatolog	0.04	0.8325152	
Prin evitarea zahărului	0.46	0.4967802	
Nu poate fi prevenită	4.32	0.0377000	
Nu știu	0.02	0.8971804	

și profesorii răspund afirmativ în proporție de 78 – 80% că periajul inc corect al dinților provoacă sângerări ale gingiilor. În ordine descrescătoare, placa bacteriană și dieta nesănătoasă reprezintă factori etiologici în producerea sângerărilor gingivale (fig. 3). Rezultatele confirmă încă o dată diferențele semnificative de opinie între profesori și mame, majoritatea coeficienților de corelație fiind foarte mici, indicând absența corelațiilor dintre răspunsuri ($|r| < 0,3$) (fig. 3).

De asemenea, 36 % dintre profesori declară că sângerarea gingiilor poate fi prevenită cu sare. Se remarcă diferențe mari între

răspunsurile mamelor și profesorilor referitoare la “periaj dentar” (15%), “folosirea firului interdental” (12 – 14%), “periaj cu sare” (15 – 20%) (fig. 4).

O corelație moderată o întâlnim pentru răspunsul “clătirea gurii cu apă” dat de mame la întrebarea “Cum se previne sângerarea gingivală?” comparativ 2006 vs. 2008. Aceasta este demonstrată prin valoarea mare a coeficientului de corelație ne-parametrică obținut ($r = 0.42246$, $p = 0.041639$). Raportul de risc mai mare decât

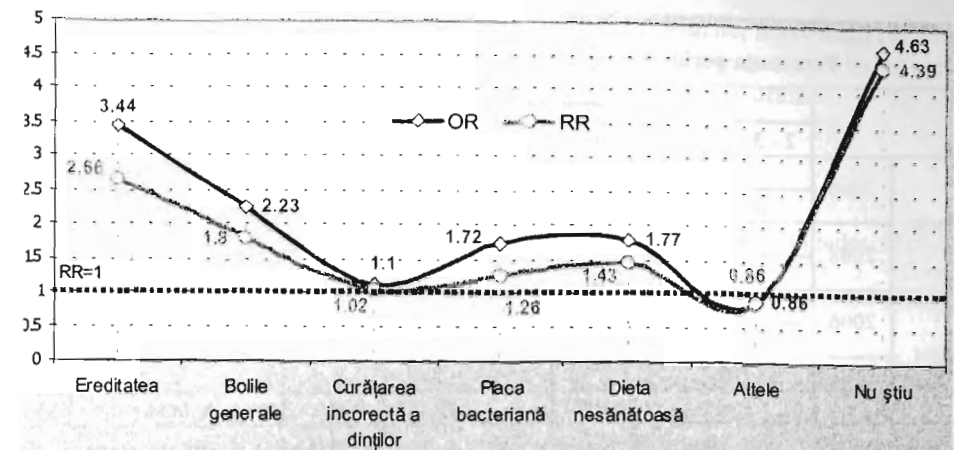


Fig. 3. Raportul de șansă și risc pentru răspunsurile pozitive la întrebarea „Ce credeți că provoacă sângerarea gingiilor?” profesori vs. mame

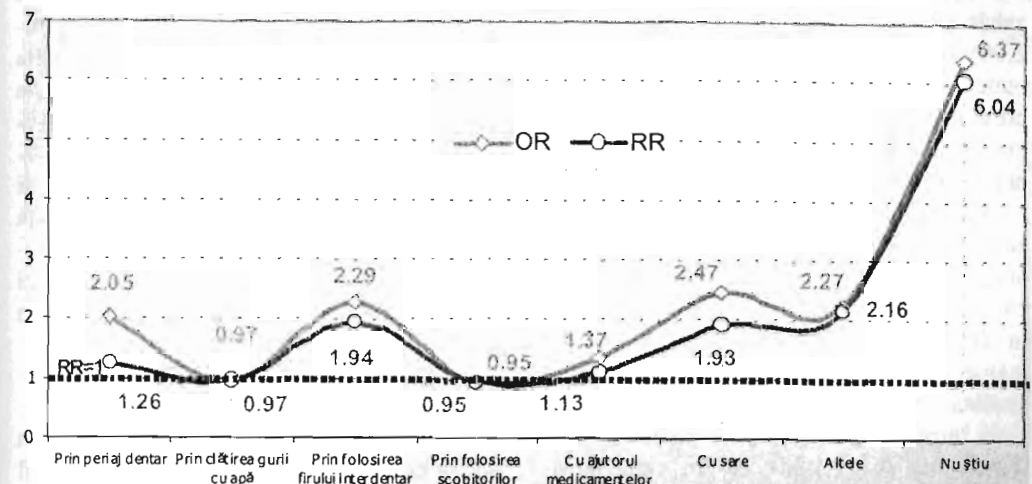


Fig. 4. Raportul de șansă și risc pentru răspunsurile pozitive la întrebarea „Cum credeți că puteți preveni sângerarea gingiilor?” profesori vs. mame

1 indică numărul răspunsurilor pozitive la această întrebare.

Controlul plăcii bacteriene și reducerea agresivității patogenității acesteia este direct proporțională cu indicii de sângerare gingivală. Utilizarea întrebărilor încrucișate de tipul placă bacteriană/sângerare și prevenirea sângerărilor gingivale prin periaj dentar au rolul de sesiza, în cadrul studiilor populaționale, diferențele dintre cunoștințe și practici de sănătate orală. Se constată valori aproximativ egale la între-

bările cu formulare diferită, ceea ce indică că există corelație directă între noțiuni și practici.

Din analiza frecvenței răspunsurilor afirmative la întrebarea “Care din următoarele obiceiuri pot dăuna sănătății dinților naturali ai dumneavoastră?” se constată procente ridicate atât la mame, cât și la profesori, pentru ambele evaluări în răspunsurile “zahărul” (85,5 - 90,8%), “dulciurile” (92,6 - 97,7%), “fumatul” (84,5 - 89,5%). Un risc crescut pentru sănătatea

TABELUL V
Frecvența periajului dentar la copii raportat de către mame și copii

		Frecvența periajului dentar la copii				Total
		2 - 3 ori pe zi	1 pe zi	1 - 2 ori pe săptămână	Rareori/niciodată	
Mame	2006	117	56	11	2	186
		62,90%	30,11%	5,91%	1,08%	45,15%
	2008	106	54	4	1	165
		64,24%	32,73%	2,42%	0,61%	46,35%
Elevi	2006	124	78	19	5	226
		54,87%	34,51%	8,41%	2,21%	54,85%
	2008	95	78	18	0	191
		49,74%	40,84%	9,42%	0,00%	53,65%

dinților naturali, din punct de vedere al mamei, îl prezintă următoarele alimente: cafea cu zahăr (RR - raport de risc = 4,21), zahăr (RR = 3,17), băuturi dulci (RR = 2,98) și lapte cu zahăr (RR = 2,05). Din punct de vedere al profesorilor, un risc crescut pentru sănătatea dinților naturali îl prezintă: băuturi dulci (RR = 2,56), respectiv dulciuri/bomboane (RR = 1,88).

Laptele cu zahăr, respectiv cafeaua cu zahăr, dăunează sănătății dinților în proporție de aproximativ 50%. Cu privire la băuturile dulci observăm creșteri din 2006 în 2008 de aproximativ 7 - 10% atât la mame, cât și la profesori. De asemenea, din analiza incidenței apar diferențe relativ mari între cele două grupuri (mame și profesori), de aproximativ 20 %, pentru răspunsurile "băuturile dulci dăunează sănătății dinților naturali".

Din analiza frecvenței răspunsurilor pozitive la întrebarea "Cât de des își periază copilul dumneavoastră dinții?" se constată că procentele cele mai mari le întâlnim pentru efectuarea periajului dentar de "2 - 3 ori/zi" și apoi "o dată/zi" atât la mame, cât și la elevi. Pentru răspunsurile periaj dentar "1 - 2 ori/săptămână" și "rareori/niciodată" procentele sunt mici și foarte mici (tab. V).

În anul 2008 scade frecvența periajului dentar de "2 - 3 ori/zi" la mamele cu școală primară (58,33 %), dar se menține pentru

mamele cu liceu și studii superioare. Pentru periajul dentar efectuat "o dată/zi" observăm creșteri ușoare pentru toate cele trei categorii de mame (tab. V). Raportat la nivelul educațional din alte state: Portugalia - periaj dentar de 2 ori/zi - 55,6% (5), Rusia (anul 2001) - 38%, China (2000) - 74% (6), India (2002) - 17% (7), Turcia - 64% (7), Polonia - 65% (4), concluzionăm că și în România se conștientizează importanța îndepărtării plăcii bacteriene prin efectuarea zilnică a periajului dentar de 2 ori/zi (54,87% în anul 2006, respectiv 49,74% în 2008).

CONCLUZII

Gradul de cunoștințe al mamelor în sănătatea orală crește direct proporțional cu creșterea nivelului de școlarizare.

Se remarcă o proporție destul de mare de aproximativ 20% de mame care nu dețin informații și nu au cunoștințe despre starea de sănătate orală.

Rata frecvenței periajului dentar/zi crește direct proporțional cu nivelul educațional al mamei.

Întâlnirile organizate cu medicul stomatolog în unitățile de învățământ (grădinițe) reprezintă o sursă importantă de preluare a informațiilor și acumulare de cunoștințe în sănătatea orală, pentru toate categoriile și nivelele sociale.

Pentru reușita procesului educațional este

absolut necesar să se înceapă prin educarea părinților și profesorilor, care sunt formatori de opinii.

Cărțile, broșurile, mass-media și demonstrațiile au un impact major în corectarea practicilor de igienă orală.

BIBLIOGRAFIE

- Petersen PE, Dănilă I., Samoilă Anca. Oral health behavior, knowledge and attitudes of children, mothers and schoolteachers in Romania in 1993. *Acta Odontologica Scand* 1995; 3: 47-49.
- Stan A. *Statistica aplicată în psihologie. Curs pentru modul de învățământ deschis la distanță. Psihopedagogie socială*. Iași: Erola Tipo, 2000, 48-69.
- *** World Health Organization. *Oral Health Surveys: Basic Methods*. IVth ed. Geneva, 1997.
- Wierzbicka M, Petersen PE, Szatko F, Dybizbanska E, Kalo I. Changing oral health status and oral health behaviour of schoolchildren in Poland. *Community Dental Health* 2002; 19: 4.
- de Almeida CM, Petersen PE, Andre SJ, Toscano A. Changing oral health status of 6- and 12-year-old schoolchildren in Portugal. *Community Dental Health* 2003; 20: 67.
- Minquan Du, Petersen PE, Mingwen Fan, Bian Z, BaoJun T. Oral health services in PR China as evaluated by dentists and patients. *Internat Dent J* 2000; 50: 250-256.
- Christensen BL, Petersen PE, Bhambal A. Oral health and oral health behaviour among 11-13-year-olds in Bhopal, India. *Community Dental Health* 2003; 20: 56.
- Indrei LL, Cărăușu ME, Mihăilă CB, Foia I. Nivelul cognitiv și comportamental privind educația pentru sănătate nutrițională la un lot de părinți. *Rev Med Chir* 2002; 106 (4): 792-795.

NOUTĂȚI

ADMINISTRAREA UNUI ANTIPLACHETAR (TIROFIBAN), ÎN URGENȚĂ, REDUCE SUPRADENIVELAREA SEGMENTULUI ST

Un studiu multicentric randomizat, efectuat în Olanda, Belgia și Germania, pe o perioadă de 16 luni, a cuprins 984 de pacienți care au prezentat un infarct acut de miocard (IMA) cu supradenivelarea segmentului ST. Obiectivul studiului a fost de a determina efectele administrării precoce (înaintea unei angioplastii coronariene primare - ACP) a unui medicament capabil să inhibe glicoproteina IIb/IIIa plachetară, numit tirofiban. 491 de pacienți au primit o doză crescută de tirofiban, în bolus, iar 493 au primit un placebo. Acest tratament a fost administrat împreună cu medicația de uz curent în aceste cazuri (aspirina 500 mg, heparina 5000UI, clopidogrel 600 mg). Criteriul de eficacitate primară a fost evaluarea supradenivelării reziduale a segmentului ST la o oră după ACP. Valoarea mediană a intervalului scurs între debutul simptomatologiei și diagnosticul de IMA a fost de 76 minute. Valoarea supradenivelării segmentului ST, în cele două loturi, înainte de ACP, a fost de $10,9 \pm 9,2$ mm și respectiv $12,1 \pm 9,4$ mm ($p=0,028$). După ACP, același parametru a fost estimat la $3,6 \pm 4,6$ mm (tirofiban), respectiv $4,8 \pm 6,3$ mm (placebo), diferența fiind statistic semnificativă pentru lotul care a primit tirofiban ($p=0,003$). Studiul pledează pentru administrarea cât mai precoce a unei doze crescute de tirofiban, în bolus intravenos, din momentul în care s-a pus diagnosticul de IMA, în etapa prespitalicească, mai ales când se prezumă efectuarea unei ACP, fără a înlocui administrarea de clopidogrel, care se face concomitent cu ACP. (Van't Hof AW et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet* 2008; 372: 537-543).

Al.D. Ciocină

CERCETĂRI CLINICO-EPIDEMIOLOGICE RETROPROSPECTIVE, PE DOUĂ LOTURI DE BOLNAVI CU HEPATITĂ VIRALĂ A, ASISTAȚI ÎN SERVICIILE DE PROFIL, DIN JUDEȚELE SUCEAVA ȘI BOTOȘANI, ÎN PERIOADA 1996-2007

Antoneta Maria Ilie¹, Alina Manole², Mioara Matei², M. Manole³, Mihaela Trifan², A. Ivan²

1. Cabinet Individual Medicină de Familie Fălticeni
Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină

2. Disciplina de Asistență Primară a Stării de Sănătate și Epidemiologie

3. Disciplina de Sănătate Publică și Management

RETROPROSPECTIVE CLINICAL EPIDEMIOLOGICAL RESEARCH ON TWO SAMPLES OF PATIENTS SUFFERING FROM VIRAL HEPATITIS A, ASSISTED IN SPECIFIED SERVICES FROM SUCEAVA AND BOTOSANI COUNTIES, BETWEEN 1996-2007 (Abstract): Nowadays, researchers from various fields of study and geographical regions continue to pay attention to viral hepatitis A. Due to a resistant virus, with predominant enteral transmission, with endemic epidemic manifestations and a remarkable clinical polymorphism, affecting children especially, hepatitis A does not chronicize, but, in adults, it is responsible for forms with prolonged evolution and severe, sometimes. **Material and methods:** Results of clinical epidemiological and laboratory studies carried on a sample of 10321 patients suffering from hepatitis A, from two lots: 5530, Suceava; 4791, Botosani; 5400, males; 4921 females; age from <1 to = 55. **Results:** In Suceava County, the hepatitis A incidence had epidemic values in 1996 (229‰) and 1997 (244‰). The most affected age groups, with hospitalized clinical forms, were 5-14 (42.3%) and 15-24 (24.9%). In Botosani County, epidemic peaks registered in 1999 (213‰), and inter-epidemic in the other years. The most affected age group was of 5-14, with 48.9% from all the admitted cases, but 52% from all cases belonged to age groups over 25. **Key words:** VIRAL HEPATITIS A, EPIDEMIOLOGY, INCIDENCE, ENDEMIC, EPIDEMIC

Cu o istorie epidemiologică care se întinde de-a lungul a 2-3 milenii, hepatita virală A (HVA) continuă să rețină atenția cercetătorilor, de diverse profiluri, din variate arii geografice (1,2,3,4,5).

În timpul și după al II-lea Război Mondial, cercetările epidemiologice, clinice și de laborator au reușit să situeze HVA pe o poziție particulară, deosebindu-se, mai întâi, de hepatita virală B (VHB) și apoi de alte numeroase tipuri (HVC, D, E, F, G, TT, ș.a.).

HVA, cauzată de un virus rezistent, cu transmitere predominant, enterală, cu manifestări endemo-epidemice și un polimorfism clinic remarcabil afectează, îndeosebi copiii, nu cronicizează, dar la adulți poate determina hepatite cu evoluție prelungită și uneori severă.

Virusul hepatitei A (HVA) are un tropism predominant enteral, dar care însă, în anumite circumstanțe, se poate transmite și pe cale sangvină (transfuzii, drogare injectabilă, practici sexuale neprotejate) (6,7,8,9,10).

Deși există posibilitatea vaccinoprevenției, mijloacele educaționale își păstrează importanța lor recunoscută în prevenția infecției cu HVA, atât în condițiile evoluției naturale cât și în cea cu risc de epidemizare în cazul unor cataclisme naturale și sociale.

MATERIAL ȘI METODE

Cercetările au inclus un număr de 10321 pacienți cu HVA, provenind din două loturi: 5530, Suceava; 4791, Botoșani; 5400, bărbați; 4921 femei; în vârstă de <1 la ≥55 ani. Datele clinico-epidemiologice și de laborator au fost obținute cu sprijinul Autorităților de Sănătate Publică, al spitalelor și prin anchetele epidemiologice realizate după o fișă special concepută. Prelucrarea și interpretarea informațiilor au fost realizate cu ajutorul metodelor epidemiologice, statistico-matematice și computerizate.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

1. *Evoluția anuală a cazurilor de hepatită virală, raportate în Județul Suceava, în perioada 1996-2007.* În cei 12 ani luați în studiu, hepatita virală A (HVA) a înregistrat valori de incidență de tip epidemic în 1996 (229‰) și 1997 (244‰). Cele cu caracter interepidemic au confi-

gurat două categorii: una ale cărei valori de incidență au oscilat în jurul a 150 cazuri, și a doua, între 80 și 20 la 100.000 loc. În perioada 1996-2005, cu singura excepție a anului 2005 (confirmare: 98,4%), proporția confirmărilor în spital a fost sub 50%, în ceilalți 9 ani (fig. 1.).

2. *Repartiția pe sex și medii a 5530 cazuri de hepatită virală A spitalizate.* În județul Suceava, distribuția HVA a avut diferențe anuale ale incidenței, care, însă, pe sex și mediile de origine, nu au fost semnificative ($p=0,05$) (M: 52,1; F: 47,9%; U: 48,6; R: 51,4%). Rezultă că măsurile de prevenție și combatere nu vor fi diferențiate, necesitând intervenții cu largă cuprindere temporală și spațială și direcționate pentru protecția grupurilor populaționale deosebit de receptive; copiii și adolescenții, indiferent de sex și mediu.

3. *Repartiția pe grupuri de vârstă.* Cele mai afectate de HVA cu forme clinice care au impus spitalizarea, au fost grupurile 5-14 ani (42,3%) și 15-24 (24,9%), dar VHA găsește gazde receptive și în celelalte grupuri de vârstă: 1-4 (5,4%) și peste 25 ani (25-54; 25,3%); 1/4 dintre bolnavii spitalizați pentru HVA, au aparținut grupurilor care includ tinerii adulți și adulții. Aceștia, fie că nu au trecut, în antecedente, prin

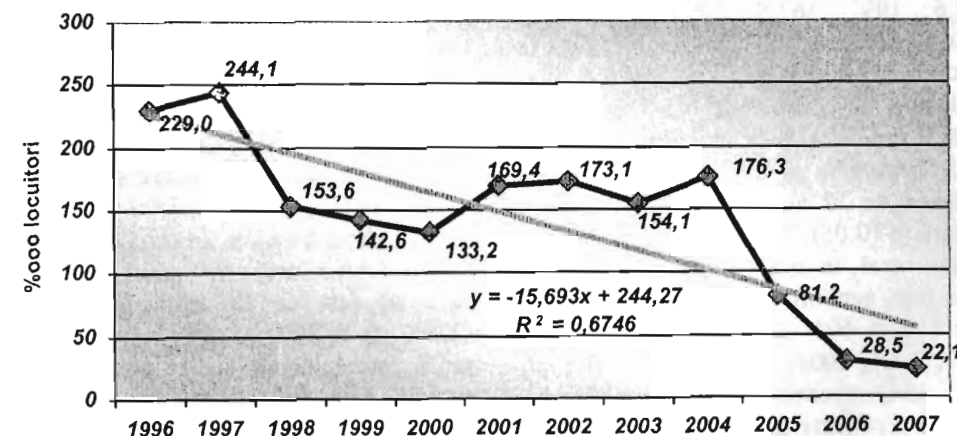


Fig. 1. Evoluția anuală a cazurilor de hepatită virală A, raportate în județul Suceava, în perioada 1996-2007

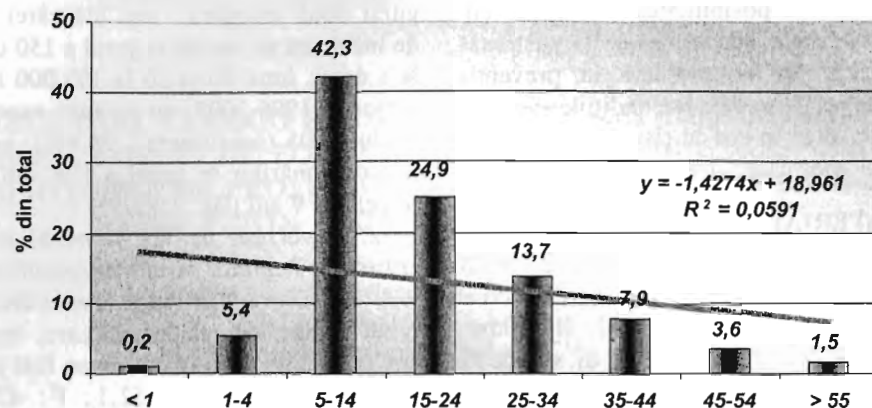


Fig. 2. Repartiția pe grupuri de vârstă a 5530 bolnavi spitalizați pentru hepatită virală A, în județul Suceava, în perioada 1996-2007

infecția cu VHA, fie au avut titrul anticorpilor scăzut la niveluri neprotective.

Diferența între bolnavii spitalizați aparținând grupului de vârstă 5-14 ani și celelalte, cu vârste mai mici sau dimpotrivă, mai mari, este puternic semnificativă ($p < 0,005$) (fig. 2).

4. *Evoluția anuală a cazurilor de hepatită virală A, raportate în județul Botoșani.* Procesul epidemiologic al HVA, a avut și în județul Botoșani, similar cu Suceava, pentru aceeași perioadă (1996-2007), o evoluție marcată de ascensiuni epidemice (1999: 213‰) și moderat epidemice (1996: 159,6; 1997: 167,9; 2004: 152,9‰). Pentru ceilalți ani, valorile morbidității raportate pentru HVA, au avut niveluri interepidemice, variabile, de la 145,5 (anul 2000) la 28,2 (anul 2007) pentru 100.000 loc.

5. *Repartiția pe sex și medii,* pentru o perioadă de 12 ani, a prezentat diferențe minore ($p > 0,05$). Totuși, în ceea ce privește mediul rural, în unii ani, au fost spitalizate un număr, semnificativ mai crescut de bolnavi (peste 60% din total în anii 2002, 2003, 2004, 2005). Situația poate fi explicată prin intervenția asociativă a mai multor cauze: rezistența generală mai scăzută, o adresabilitate mai bună la medic și o accesabilitate optimă spre unitățile de profil.

6. Distribuția pe ani și grupuri de vârstă.

Grupul 5-14 ani s-a situat pe primul loc (48,9%) din totalul spitalizărilor, cu o diferență puternic semnificativă ($p < 0,005$), față de celelalte grupuri de vârstă. Pe locul al doilea, cu o proporție de 29% din total, s-a situat grupul de vârstă 15-24 ani, dovadă că VHA a găsit un fond ridicat de receptivi pentru adolescenți și tinerii adulți și că HVA care marchează tendința la „adultizare” cu deplasarea spre vârstele 25-34 ani (11,7%).

CONCLUZII

Cercetările epidemiologice, retrospective, multidisciplinare, cu largă cuprindere spațială și temporală, continuă să prezinte interes pentru informațiile pe care le pot furniza și care sunt utile eficientizării programelor de supraveghere și combatere a HVA.

În Județul Suceava, în cei 12 ani luați în studiu, HVA a înregistrat valori de incidență care au fost de tip epidemic în 1996 (229‰) și 1997 (244‰). Cele cu caracter interepidemic au înregistrat între 20 și 150 cazuri la 100.000 loc. Grupul de vârstă cel mai afectat de HVA, cu forme clinice care au impus spitalizare, a fost 5-14 ani (42,3%) și 15-24 (24,9%). S-a con-

statat că VHA găsește gazde receptive și în celelalte grupuri de vârstă: 1-4 (5,4%) și peste 25 ani (25-54: 25,3%), ceea ce reprezintă, aproximativ, 25% din lotul de 5530 bolnavi spitalizați. Polimorfismul manifestărilor clinice a fost dovedit și prin faptul că o analiză pentru o perioadă de 10 ani, a evidențiat că proporția confirmării HVA prin spitalizare a fost de sub 50%.

În județul Botoșani, similar cu Suceava, HVA s-a manifestat prin ascensiuni epide-

mice, (1999: 213‰) moderat epidemice (1996: 159,6; 1997: 167,9; 2004: 152,9‰) și interepidemice, în ceilalți ani. În perioada 1996-2006, grupul de vârstă 5-14 ani s-a situat pe primul loc (48,9%) din totalul spitalizărilor, cu o diferență puternic semnificativă față de celelalte. Analiza spitalizărilor, arată o tendință de „adultizare” a HVA, evidențiată prin faptul că 52% din totalul cazurilor a aparținut grupurilor de vârstă de peste 25 ani.

BIBLIOGRAFIE

- Grinde B, Stene-Johansen K, Sharma B, et al. Characterization of an epidemic of hepatitis A virus involving intravenous drug abusers infection by needle sharing? *J Med Virol* 2000; 53: 69-75.
- Henning KJ, Bell E, Braun J, et al. A community-wide outbreak of hepatitis A: risk factors for infection among homosexual and bisexual men. *Amer J Med* 1995; 99: 132-6.
- Koff RS. Seroepidemiology of hepatitis A in the United States. *J Infect Dis* 1995; 13 (suppl. 1): S19-S23.
- Lemon SM. Type A viral hepatitis. In: *Infectious Diseases*. Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (coord.). Saunders Co, Philadelphia, 1998; 841-9.
- Maiwald H, Jilg W, Bock HL et al. Long-term persistence of anti-HAV antibodies following active immunization with hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1997; 15: 346-8.
- Schiff ER. Atypical clinical manifestations of hepatitis A. *Vaccine* 1992; 10(suppl. 1): S18-S20.
- Shapiro CN, Margolis HS. Worldwide epidemiology of hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1993; 18(suppl. 2): S11-S14.
- Wiedermann G, Kundi M, Ambrosch F, et al. Inactivated hepatitis A vaccine: long term antibody persistence. *Vaccine* 1997; 15: 612-5.
- *** *Public health control of hepatitis A: Memorandum for a WHO meeting*; Bull WHO, 1995, 73, 15-20.
- *** *Anuar de Statistică Sanitară*; Centrul de Calcul al Ministerului Sănătății, București, 2007, 64-65.

LEZIUNI PIGMENTARE ENDOGENE ORALE ȘI PERIORALE

Cristina Popa¹, Carmen Stelea¹, R. Popa², Eugenia Popescu¹

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină Dentară

1. Catedra de Chirurgie Orală și Maxilo-Facială

Facultatea de Medicină

2. Catedra de Chirurgie VII

ORAL AND PERIORAL ENDOGENOUS PIGMENTED LESIONS(Abstract): Pigmented lesions are commonly found in the mouth. Such lesions represent a variety of clinical entities, ranging from physiologic changes to manifestations of systemic illnesses and malignant neoplasms. Two groups of pigmented lesions of the oral mucosa are recognized: 1) endogenous lesions, including racial pigmentations, melanotic macules, melanocytic nevi, malignant melanoma and 2) exogenous lesions (e.g., blood-related pigmentations, metallic pigmentations). The etiology, differential diagnosis, clinical and histopathological features and management of endogenous pigmented lesions is discussed and the current literature is reviewed. In this article, pigmented lesions are described to allow practitioner to elaborate a positive diagnosis of endogenous pigmented lesions and to facilitate an early detection of these lesions particularly the malignant ones. **Key words:** PIGMENTED LESIONS, ENDOGENOUS PIGMENT, ORAL MUCOSA

Recunoașterea și diagnosticul leziunilor pigmentare situate la nivelul cavității orale constituie un deziderat important al practicii medicale curente, mucoasa orală suferind o serie de modificări de culoare în cursul diferitelor afecțiuni (1). O definiție generală a „leziunilor pigmentare” include orice zonă de mucoasă cu o colorație alterată (albastră, brună sau neagră) indusă de depunerile de material străin în țesuturi = pigmenți endogeni sau exogeni (2). Înțelegerea noțiunilor de bază privind etiologia și etiopatogenia leziunilor elementare, precum și cunoașterea trăsăturilor clinice și histopatologice ale celor mai importante și cunoscute leziuni orale vor conduce la o atitudine corectă față de pacientul ce prezintă o leziune pigmentară a mucoasei orale.

CLASIFICAREA LEZIUNILOR PIGMENTARE ALE MUCOASEI CAVITĂȚII ORALE

Există numeroase modalități de clasificare a leziunilor pigmentare orale și periorale. Cel mai uzual sistem de împărțire al acestor leziuni le clasifică în două mari grupe ținând cont de sursa sau originea pigmentării (3,4,5,6).

Leziuni pigmentare endogene

1. Pigmentația fiziologică, rasială a mucoasei (melanoplakia)
2. Efelidele (pistruii)
3. Maculele melanotice orale
4. Melanozele asociate fumatului
5. Lentigo
6. Nevii pigmentari
7. Melanoamele

8. Tumora neuroectodermică a sugarului
9. Pigmentații asociate cu maladii sistemice: maladia Addison, sindromul Peutz-Jeghers, Sindromul Albright, HIV/SIDA.

Leziuni pigmentare exogene

1. Tatuajul amalgamic (Argiroza focală)
2. Pigmentații induse de metale grele
3. Pigmentații induse de medicamente
4. Tatuajele.

Leziunile pigmentare endogene sunt aproape întotdeauna cauzate de celulele producătoare de melanină (melanocitele), ce derivă, din punct de vedere embriologic, din celulele crestei neurale. La nivelul cavității orale celulele pigmentare sunt localizate înăuntrul stratului bazal, printre cheratinocite, într-o proporție de 1/10. Aceste celule sunt numite melanocite.

Melanocitele sunt celule dendritice, ce au capacitatea de a sintetiza melanina ce conferă pigmenția mucoasei. Ele trimit numeroase prelungiri dendritice către cheratinocitele adiacente și produc granule de pigment încapsulat numite melanozomi.

Producția de pigment de către melanocite justifică variațiile fiziologice ale colorației pielii și mucoaselor observată la diferitele tipuri de rase umane. Este important de știut că diferența de pigmenție nu se explică printr-un număr mai mare de melanocite la nivelul mucoasei sau pielii, ci printr-o activitate mai mare a acestor celule (5). Strâns înrudite cu melanocitele sunt și celulele nevice producătoare de pigment, răspunzătoare alături de acestea de producerea diferitelor entități pigmentare de la nivelul mucoasei orale. Astfel în timp ce melanocitele sunt responsabile pentru pigmențiile fiziologice, celulele nevice pigmentare sunt cele mai importante celule formatoare de nevi pigmentari și leziuni pigmentare neoplazice (2).

PRINCIPII GENERALE ÎN LEZIUNILE PIGMENTARE ENDOGENE

În recunoașterea și diagnosticul oricărei

leziuni orale sunt necesare cunoștințe temeinice de anatomie topografică normală a cavității orale, astfel încât, la apariția unei variații de culoare sau a pigmentării unei leziuni preexistente să se poată adopta o atitudine terapeutică judicioasă. Se vor urmări trei etape:

Recunoașterea

Caracteristicile clinice ale leziunilor pigmentare sunt foarte diferite și se încadrează în:

- macule sau papule de mici dimensiuni, ușor reliefate (1-2 mm în diametru)
- macule sau plăci reliefate cu dimensiuni > de 2mm
- plăci difuze sau placarde întinse
- leziuni multiple pigmentare de mici dimensiuni
- plăci multiple pigmentare difuze
- pigmenții gingivale liniare sau difuze
- noduli pigmentari reliefați de mărimi variabile.

Evaluarea

Investigarea pacientului trebuie să urmărească:

- istoric detaliat social, medical și stomatologic
- Anamneza va semnala momentul apariției leziunii, prezența sau nu a pigmenților cutanate, prezența semnelor și simptomelor sistemice, administrarea unei eventuale medicații orale, durere sau disconfort, obiceiuri legate de fumat (7)
- examinare clinică extraorală și intraorală

- examene complementare:
 - radiografii sau alte tehnici de imagistică
 - biopsia leziunii în vederea examenului histopatologic (incluzând imunofluorescența, imunohistochimia, microscopia electronică, biologia moleculară) (7,8).

Atitudinea terapeutică

În funcție de diagnosticul leziunii trebuie să adoptăm o atitudine corectă față de

pacientul cu o leziune pigmentară a mucoasei orale.

În anumite situații, odată diagnosticul stabilit, se recomandă doar educația sanitară și dispensarizarea pacientului. Anumite leziuni pot necesita o monitorizare atentă și periodică și în aceste situații este deosebit de utilă consemnarea detaliilor clinice și fotografierea pacienților. Cazurile care vor necesita în viitor un tratament medicamentos sau chirurgical se vor dirija spre un serviciu de specialitate.

1. PIGMENTAȚIA RASIALĂ, FIZIOLOGICĂ A MUCOASEI ORALE (MELANOPLAKIA)

Este cea mai comună cauză de pigmentație a mucoasei orale care apare de obicei, dar nu exclusiv, la populația non-caucaziană. Se prezintă sub forma unor colorații melanice multifocale sau difuze, cu prevalență diferită rasială sau etnică. Se pare că există o predispoziție genetică, Bork et al. susținând existența mai multor gene care o determină (9).

Clinic, cel mai frecvent apare sub forma unei benzi simetrice, de colorație brun-negricioasă la joncțiunea gingiei fixe cu mucoasa mobilă. Poate fi întâlnită și la nivelul mucoasei jugale, limbii, bolții palatine și buzelor. Apar în primele două decade de viață, prin creșterea activității melanocitelor și sunt asimptomatice.

Din punct de vedere histopatologic se constată o creștere a activității melanocitelor la nivelul stratului bazal al epitelului.

Pentru stabilirea diagnosticului pozitiv sunt suficiente aspectele clinice și asocierea etnică.

Elementele cheie în managementul acestor leziuni sunt recunoașterea și monitorizarea lor. Neavând o semnificație patologică nu necesită nici un fel de tratament. Trebuie deosebite de pigmentațiile de origine endocrină (maladia Addison) sau de cele de altă origine (medicamentoase, metale grele) (10,11).

Prezența melanoplakiei va fi consemnată în fișa clinică a pacientului și acesta va fi instruit să se prezinte la o nouă consultație în cazul unor modificări ale culorii sau a apariției de noi leziuni.

2. EFELIDELE

Efelidele sau pistruii sunt leziunile pigmentare cutanate mai frecvent întâlnite la populația caucaziană (12). Apar mai ales la copii și la persoanele cu tenul deschis.

Din punct de vedere clinic se prezintă ca niște macule mici (<5 mm), multiple, de culoare gălbuie până la brun, ce apar pe pielea expusă la soare. Foarte rar le putem găsi ca leziuni unice sau multiple la nivelul mucoasei orale. Pot fi întâlnite cu orice localizare și apar de obicei sub forma unor macule brune, solitare, cu un diametru de 1-2 mm (5).

Efelidele sunt asimptomatice, nu-și modifică dimensiunile în timp, dar se închid la culoare ca urmare a acumulării pigmentului melanin prin expunerea la soare.

Prezența efelidelor multiple la nivelul buzelor și perioral poate să apară într-o genodermatoză autosomal dominantă - sindromul Peutz-Jeghers - în asociere cu macule pigmentare palmare și polipoza intestinală.

Histopatologic se observă o creștere a sintezei de melanină la nivelul melanocitelor stratului bazal.

Pentru leziunile cutanate nu este necesar un tratament specific. Vor trebui doar urmărite clinic. În cazul efelidelor intraorale, datorită dificultății confirmării clinice a naturii leziunii focale pigmentare și a asemănării cu nevi pigmentari, se recomandă biopsia excizională.

3. MACULE MELANOTICE ORALE

Numite și melanoză focală, sunt leziuni rare, întâlnite de obicei la adulți, de natură idiopatică sau în cadrul altor sindroame (Laugier-Hunziker, Peutz-Jeghers, Carney, Leopard) (13,14,15). Se prezintă clinic sub

forma unei leziuni unice, ușor reliefate, bine circumscrise cu o culoare variabilă de la albastru închis până la negru, cu un diametru de 5-6 mm, localizate pe vermillonul buzei inferioare, pe palat, gingii și mucoasa jugală (8,16,17,18).

Sunt asimptomatice și se crede că au o origine posttraumatică sau postinflamatorie.

Din punct de vedere histologic se constată o creștere a sintezei de melanină la nivelul melanocitelor stratului bazal, cu hiperpigmentarea acestora.

Deoarece majoritatea maculelor melanotice orale apar la adulți, pe vermillonul buzei inferioare, frecvent expusă radiațiilor solare, se indică biopsia excizională pentru stabilirea diagnosticului de certitudine și excluderea unui melanom malign primar.

Dacă pacientul refuză examenul biopsic, leziunea va trebui fotografiată și vor trebui menționate detaliile clinice în fișa de observație a pacientului. Acesta va trebui informat despre posibilitățile evolutive ale bolii și va fi chemat la control periodic. Orice modificare de mărime sau culoare va impune biopsia.

4. MELANOZE ASOCIATE FUMATULUI

Pigmentația melanică anormală a mucoasei cavității orale este o modificare caracteristică de culoare a acesteia, ca rezultat a expunerii suprafețelor mucozale la fumul rezultat în urma arderii tutunului, a mes-tecării acestuia sau a prizării lui. Afectează în special persoanele vechi fumătoare și se întâlnește frecvent la populațiile sau grupurile etnice cu pielea închisă la culoare.

Clinic, se prezintă ca o zonă pigmentară difuză, interesând mucoasa gingivală a procesului alveolar frontal, mucoasa jugală, dar și limba, mucoasa palatină sau a planșeului oral.

Patogeneza exactă nu este cunoscută, dar s-a raportat o frecvență mai mare la femeile care fumează și iau anticoncep-

ționale, sugerând astfel implicarea factorilor hormonal (5).

Din punct de vedere histologic, leziunea este în esență asemănătoare cu cea din pigmentația rasială.

În cele mai multe situații, melanozele asociate fumatului, sunt ușor deosebite de alte leziuni pigmentare datorită dimensiunilor, localizării și utilizării tutunului. Ele nu au o semnificație clinică importantă și dispar după întreruperea fumatului.

5. LENTIGO

Sunt leziuni pigmentare, ușor reliefate, întâlnite la nivelul pielii, dar care pot interesa și mucoasa intraorală. Examenul histopatologic evidențiază elongația creștelor, creșterea cantității de pigment și un număr crescut sau normal de melanocite.

Diagnosticul diferențial trebuie să excludă alte două leziuni: 1) lentigo senil, care apare la nivelul mâinilor și a feței și 2) efelidele care apar numai pe zonele expuse la soare, variază în funcție de durata expunerii și histologic indică doar o creștere a cantității de pigment.

Dacă există suspiciuni din punct de vedere clinic, cea mai corectă atitudine terapeutică o constituie excizia. Aceasta este recomandată și în cazul existenței leziunilor solitare ce pot mima un melanom malign (14).

6. NEVII PIGMENTARI

Nevii pigmentari, numiți popular și „alunițe” sunt una din cele mai comune tumori benigne și în același timp una din cele mai puțin cunoscute (9). Sunt alcătuiți din aglomerări focale de celule nevice, citologic identice cu melanocitele, cu dendritele absente, ce se găsesc la nivelul țesutului conjunctiv, sub epitelu.

Majoritatea indivizilor prezintă un număr considerabil de alunițe la nivelul pielii și de cele mai multe ori, acestea nu necesită tratament. Cu toate acestea există o legătură între anumiți nevi și posibilitatea de trans-

formare malignă tardivă, în special a celorlalte situații pe pielea expusă la soare și de aceea toate leziunile de acest fel vor trebui atent monitorizate.

Aceste leziuni apar frecvent la nivelul pielii, dar pot fi întâlnite foarte rar și la nivelul cavității orale. Nevii pigmentari orali se prezintă ca o leziune unică, sub formă de papulă reliefată sau maculă plană, cu o dimensiune sub 5 mm, bine circumscrisă, de culoare variabilă, între albastru, brun și negru închis, asimptomatică.

Pot să apară la orice vârstă, frecvent pe fibromucoasa palatină sau mucoasa jugală.

Din punct de vedere histologic se descriu patru categorii de nevi pigmentari, în funcție de localizarea acestora la nivelul mucoasei orale:

- nevi joncțional - la nivelul țesutului joncțional al epitelului și lamina propria
- nevi intraepiteliali - la nivelul corionului (cel mai frecvent întâlniți)
- nevi compuși - în epitelu și lamina propria
- nevi albaștri - situați în corionul profund.

Atitudinea terapeutică în cazul nevilor pigmentari este diferită. Astfel în cazul leziunilor pigmentare orale ce se prezintă clinic sub forma unor papule reliefate diagnosticul prezumtiv se poate pune numai pe baza examenului clinic. Cu toate acestea, la adulți, datorită riscului major de a confunda un nev nodular cu un melanom malign incipient se recomandă biopsia excizională. Tot extirparea chirurgicală este indicată și în cazul maculelor pigmentare plane, de mici dimensiuni a căror diagnostic diferențial cu alte leziuni focale pigmentare este dificil de realizat numai pe criterii clinice (19).

În concluzie, datorită faptului că au fost raportate cazuri de transformare malignă a nevilor pigmentari, orice leziune pigmentară orală, nou apărută, fără o cauză bine precizată, va fi îndepărtată prin biopsie exci-

zională (9). Se pot efectua și studii imunohistochimice cu p53 care s-a dovedit a avea o valoare prognostică semnificativă (5).

7. MELANOAMELE MALIGNNE

Melanoamele sunt tumori maligne extrem de agresive, ce se dezvoltă prin proliferarea celulelor producătoare de melanină (melanocite sau celule nevice) oriunde la nivelul întregului organism. Majoritatea le întâlnim la nivelul pielii, dar este important de reținut că ele pot să apară, chiar dacă rar, și la nivelul mucoasei orale. Melanoamele orale pot fi leziuni primare - atunci când iau naștere la nivelul epitelului mucoasei orale sau secundare - prin metastazarea unei leziuni primare de la distanță. Apar în general la adulți, fără predilecție de sex, putând fi localizate în orice zonă a mucoasei cavității orale, dar mai ales la nivelul palatului dur și a gingiei.

Descrierea clinică și terminologia asociată melanoamelor este complexă și adesea controversată (20). Astfel se consideră că principalele forme de melanom primar sunt:

- melanomul malign lentiginos (considerat melanom preinvaziv)
- melanom superficial diseminat (melanom invaziv)
- melanom nodular (melanom invaziv).

Simptomatologia clinică a melanoamelor primare depinde de tipul tumorii (nodulară, superficial diseminată sau lentiginosă), cât și de timpul scurs de la apariția acesteia. În general, toate formele de melanom se prezintă ca leziuni pigmentare închise (negru-albăstrui), ce pot prezenta variații de culoare și pigmentație, zone eritematoase sau ulceratii superficiale, asociate cu inflamația mucoasei înconjurătoare.

Debutul melanoamelor orale primare nodulare sau superficial diseminate poate fi sub forma unor leziuni mici, de câțiva mm în diametru. În evoluție se măresc în dimensiuni, marginile neregulate devin proeminente, forma nodulară luând aspectul unei

tumefacții, în timp ce forma superficial diseminată are tendința la creștere radială sub forma unui placard boselat, cu contur neregulat, dar bine definit (21).

Melanoamele intraorale secundare sunt, de obicei, diagnosticate târziu, în momentul prezentării putând să apară sub forma unor leziuni închise pigmentate, nodulare sau hemoragice de dimensiuni variabile. Datorită faptului că ele reprezintă metastaze ale unor tumori aflate la distanță în organism au în general un prognostic foarte rezervat (22).

În general melanoamele sunt descrise ca tumorile maligne cu cel mai nefavorabil prognostic, acesta depinzând de profunzimea invaziei în momentul diagnosticării.

Un diagnostic precoce va determina un prognostic mai bun. De aceea medicul stomatolog joacă un rol important în depistarea timpurie a melanoamelor intraorale, ce constituie o urgență diagnostică în patologia mucoasei orale.

Dată fiind agresivitatea acestei tumori, tratamentul de elecție este cel chirurgical, în limite maxime de siguranță oncologică.

8. TUMORA NEUROECTODERMICA A SUGARULUI

Este o tumoră benignă rară, care apare la naștere sau în primele 6 luni de viață (23,24), fiind derivată din celulele crestei neurale (25). Este localizată în 2/3 din cazuri la nivelul porțiunii anterioare a maxilarului, este nedureroasă, pigmentată în negru și are o creștere lentă în majoritatea cazurilor.

Radiografic se evidențiază o imagine radiotransparentă, fără limite nete, ce conține

muguri dentari și erodează osul alveolar.

Din punct de vedere histopatologic vom întâlni celule pigmentare și non-pigmentare într-o stromă fibroasă.

Ca atitudine terapeutică se recurge la extirpare chirurgicală conservatoare sau chiuretaj. Tumora - deși nu este încapsulată, se îndepărtează ușor de pe planul osos, și chiar dacă excizia nu este completă, ea nu recidivează (26).

9. PIGMENTAȚII ASOCIATE CU MALADII SISTEMICE

Anumite afecțiuni sistemice pot determina pigmentări ale mucoasei cavității orale. Acestea sunt:

- maladia Addison (insuficiența primară cortico-suprarenaliană cronică)
- sindromul Albright
- sindromul Peutz-Jeghers
- HIV/SIDA

Leziunile pigmentare cauzate de aceste maladii sistemice pot fi unice sau multiple și apar sub forma unor pete mucozale discrete sau difuze. Ele pot fi localizate oriunde la nivelul cavității orale, dar de obicei afectează palatul și mucoasa jugală (5).

Din punct de vedere histologic se observă o creștere a sintezei de melanină la nivel melanocitar.

Diagnosticul acestor leziuni se bazează pe aspectul clinic al leziunilor și pe istoricul afecțiunii sistemice. În unele cazuri, leziunile orale pot fi primele semne constatate ale bolii sistemice și astfel rolul medicului stomatolog în diagnosticarea precoce a diferitelor afecțiuni este încă odată exemplificat.

BIBLIOGRAFIE

1. Popescu E, Gogălniceanu D. *Medicina orală*. Iași: Ed. PsihOmnia, 1998, 153-170.
2. Wilson DF, Moore SR, Morgan RM. Pigmented lesions of the oral mucosa. In: Prabhu SR editor. *Textbook of Oral Medicine*. New Delhi: Oxford University Press, 2004.
3. Scully C. *Slide Interpretation in Oral Diseases*. Oxford: Oxford University Press, 1999, 175-177.

4. Treister NS, Magalnik KD, Woo SB. Oral mucosal pigmentation secondary to minocycline therapy : report of two cases and a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004 ; 97 (6) : 718-725.
5. Prahbu SR. *Textbook of Oral Medicine*. New Delhi : Oxford University Press, 2004.
6. Mobio S, Noujeim Z, Boutigny H, Jensen M, Cassia A, Soueidan A. Pigmentation and pigmented lesions of the gingival mucosa. *Rev Belge Med Dent* 2008 ; 63 (1) : 15-28.
7. Ergun S. Pigmented lesions in the oral mucosa. *Oral Dis* 2008 ; 14 : 3-4.
8. Cawson RA, Odell EW. *Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine*. London : Churchill Livingstone, 1998.
9. Bork K, Hoede N, Korting GW, Burgdorf WHC, Young SK. *Diseases of the Oral Mucosa and the Lips*. Philadelphia : W.B. Saunders Comp, 1996, 46-47.
10. Tovar S. *Patologia medicală stomatologică*. București : Ed. Cerma, 1999, 224-234.
11. Tovar S, Tovar M, Costache M, Demarossi F. *Medicină și patologie orală*. București : Quintessence International Romania, 2008.
12. Weedon D. *The Skin*. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1992.
13. Koch SE, Leboit PE, Odom RB. Laugier-Hunziker syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 431-434.
14. Laugier P, Hunziker N, Olmos L. Pigmentation melanique lenticulaire essentielle de la muqueuse jugale et les levres. *Ann Dermatol Venereol* 1977 ; 104 : 181-184.
15. Revuz J, Clerici T. Penile melanosis. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 567-570.
16. Page LR, Corio RL, Crawford BE. The oral melanotic macule. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977 ; 44 : 219-226.
17. Spann CR, Owen LG, Hodge SJ. The labial melanotic macule. *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 1029-1031.
18. Voigtlander V. Der melanotische Lippenfleck. *Aktuel Dermatol* 1988 ; 14 : 389.
19. Meletti M, Vescovi P, Mooi WJ, van der Waal I. Pigmented lesions of the oral mucosa and peroral tissues : a flow-chart for the diagnosis and some recommendations for the management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008 ; 105 (5) : 606-616.
20. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Di Sprito F, Cirillo N. Oral malignant melanoma : a review of the literature. *J Oral Pathol Med* 2008 ; 37 (7) : 383-388.
21. Meletti M, Leemans CR, Mooi WJ, Vescovi P, van der Waal I. Oral malignant melanoma : a review of the literature. *Oral Oncol* 2007 ; 43 (2) : 116-121.
22. Hashemi Pour MS. Malignant melanoma of the oral cavity : a review of literature. *Indian J Dent Res* 2008 ; 19 (1) : 47-51.
22. Judd PL, Harrop K, Becker J. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990 ; 69 : 723-726.
23. Steinberg B, Shuler C, Wilson S. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy : evidence of multicentricity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988 ; 66 : 666-669.
24. Johnson RE, Scheithauer BW, Dahlin DC. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. A review of seven cases. *Cancer* 1983 ; 52 : 661-666.
25. Mosby EL, Lowe MW, Cobb CM, Ennis RL. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy : review of the literature and report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1992 ; 50 : 886-894.

ACTUALITĂȚI PRIVIND VINDECAREA PLĂGII POSTEXTRACTIONALE

Carmen Stelea, Cristina Popa, Mihaela Maftai, Eugenia Popescu

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină Dentară

Catedra de Chirurgie Orală și Maxilofacială

RECENT OUTLINES IN POSTEXTRACTIONAL HEALING (Abstract) : Postextractional healing was frequently studied both on animal and human subjects because analysing the mechanisms involved in this process can prevent the occurrence of postoperative complications. Blood clot formation, maintenance and lysis are the main factors involved in the repair process. A significant purpose of this article is to establish the differences between the two types of healing : *per primam* and *per secundam*. **Key words** : POSTEXTRACTIONAL HEALING, BONE REPAIR, DENTAL EXTRACTION

Extracția dentară - intervenție cu caracter radical, constă în îndepărtarea unui sau a mai multor dinți de pe arcadă, în caz de eșec al metodelor conservatoare de tratament cât și pentru cei ce determină și întrețin procese patologice locale, regionale sau generale.

Îngrijirile medicale din sfera chirurgiei orale și maxilo-faciale presupun nu numai acuratețea obținerii unui diagnostic, o anestezie eficientă sau tehnici chirurgicale îmbunătățite, dar și asigurarea unei succesiuni de evenimente biologice, absolut necesare în vindecarea fără sechele a plăgii postextracționale

Vindecarea postextracțională a fost intens analizată atât pe animale de experiență, cât și pe subiecți umani, în condiții normale sau modificate, ce ar putea interfera cu acest proces. Înțelegerea acestui mecanism în complexitatea sa, la nivel biochimic, molecular, fiziologic și celular, creează pentru chirurgul dento-alveolar premisele unei decizii terapeutice corecte, vizând optimizarea vindecării (1).

Formarea cheagului sanguin, menține-

rea și dezorganizarea acestuia sunt considerate a fi elementele principale care influențează vindecarea postextracțională. Acesta asigură protecția soluției de continuitate gingivo-mucoasă, constituind o *barieră biologică* împotriva infecției microbiene din mediul oral. La suprafața lui se constituie în primele 24 de ore un exudat inflamator fibrino-leucocitar.

Werner și Grose au evidențiat rolul factorilor de creștere și al citokinelor în vindecarea plăgii postextracționale. Factorul de creștere nervoasă NGF este cunoscut ca regulator al supraviețuirii neuronale și al creșterii axonale. Având în vedere că celulele din țesuturile periodontale își au originea în celulele crestei neurale, NGF poate să le influențeze (2).

Shin și Kim (3) au studiat distribuția NGF în timpul vindecării plăgii postextracționale și au observat că acesta are un rol important în etapele inițiale ale procesului de vindecare.

Selectinele P și E sunt molecule de adeziune ce apar la nivelul endoteliului activat și al trombocitelor în cazul leziunilor vas-

culare și al inflamației (3). Rolul selectinelor P și E în procesul de vindecare a fost puțin studiat, dar Subramaniam et al., în 1997, au publicat un articol în care subliniau ideea că în cazul deficienței acestor molecule se înregistrează întârzierea vindecării prin reducerea semnificativă a influxului polimorfonuclearelor (PMN) și prin diminuarea numărului de macrofage. Absența uneia dintre cele două selectine nu are o influență notabilă, dar induce întârzierea în diapedeza PMN (deficitul de selectină P) (4).

Celulele inflamatorii au o contribuție crucială în vindecarea plăgilor, dar rolul moleculelor de adeziune incluzând L-selectinele și ICAM-1 în cadrul acestui proces nu a fost pe deplin elucidat. Nagaoka et al., în urma studiului efectuat pe șobolani, au concluzionat că deficitul de moleculă de adeziune intracelulară-1 (ICAM-1) inhibă vindecarea și formarea țesutului de granulație, dar scăderea L-selectinei nu a determinat modificarea acestor parametri. În absența acestor molecule de adeziune, s-a observat o activitate mult redusă a PMN și a macrofagelor și consecutiv o întârziere a vindecării plăgilor (5).

Granulocitele, neutrofile și macrofagele, prin acțiunea enzimatică, intervin la îndepărtarea țesuturilor devitalizate. În următoarele zile (a 2-a - a 3-a zi) începe formarea țesutului conjunctivo-vascular de neoformație dezvoltat din pereții alveolari și din spațiile medulare adiacente.

S-a dovedit că țesutul de granulație întârzie să se formeze în situațiile când extracția dentară este urmată de chiuretajul pereților interni alveolari. Acesta înlocuiește cheagul sanguin în aproximativ 7 zile (6).

Depunerea și coagularea de fibrină în spațiul gol restant reprezintă un element de umplere și conținție statică și de aceea nu conferă rezistență la tracțiune. Rețeaua de fibrină are multiple funcții: rol esențial în hemostază, în reacția de apărare și în constituirea exsudatului, și rol mecanic, de a

ține în contact suprafețele secționate, neavând însă rezistență tensională și de a apăra celulele denudate de iritație și moarte, în plăgile cu pierdere de substanță (7).

Teoriile moderne reintegrează importanța rețelei de fibrină pentru reparare, afirmând că aceasta reprezintă "proteza biologică" de obliterare a golului plăgii și că ea este absolut necesară pentru reparația epitelială.

Prin studii imunohistochimice efectuate pe șobolani s-a demonstrat că celulele epiteliale migrate în timpul vindecării la nivelul mucoasei provin atât din stratul bazal (nediferențiat), cât și din stratul spinos (diferențiat). van Beurden et al., în anul 2003, au studiat subpopulațiile de fibroblaști în vindecarea plăgilor orale la șobolani, evaluând cu ajutorul flow-citometriei subunitățile α_1 , α_6 și β_1 ale integrinelor. Analiza Western-Blot a fost aplicată la 0, 8 și 60 de zile postintervențional pentru a confirma expresia filamentelor intermediare. Fenotipurile fibroblaștilor cultivate în diferite stadii ale vindecării au fost distincte, putând fi izolate și rămânând stabile în timpul cultivării. Autorii au emis ipoteza că prin stimularea unor subpopulații de fibroblaști se previn eventualele disfuncții în vindecarea plăgii postextracționale (8).

Stephens, Granard și Aeschlimann (2004) au analizat rolul proteinei G și al transglutaminazei 2 (TG2) în activitatea fibroblastică din timpul vindecării. TG2 influențează interacțiunile matricei extracelulare cu celulele în timpul migrării celulelor și al reorganizării tisulare. Autorii au demonstrat că TG2 este implicată în controlul adeziunii dinamice celulare și în migrarea celulelor reglată de activitatea fosfolipazei C (9).

Înțelegerea procesului de regenerare osoasă poate oferi indicii pentru dezvoltarea unei strategii de reconstrucție osoasă. Kanyama et al (2003) au stabilit că CTGF (*Connective Tissue Growth Factor*) este exprimat în primele faze ale vindecării plăgi postextrac-

ționale la șobolani, putând juca un rol important în angieneză și în formarea de țesut conjunctiv de granulație (10).

Fibroblaștii din ligamentul parodontal proliferază activ postextracțional, migrează în cheag, participă la formarea țesutului conjunctiv dens și se diferențiază în osteoblaști, care contribuie la formarea de os nou în timpul vindecării (11).

Țesutul de granulație tânăr ajunge la maturitate după 3 săptămâni (12), iar marginile rebordului alveolar sunt resorbite. Se formează primele trabecule osoase fine, imature, la baza alveolei, cu punct de plecare la nivelul compactei interne a peretelui alveolar și a periostului, proces care are drept rezultat umplerea treptată a alveolei cu lamele osoase fine.

Proliferarea celulelor endoteliale și migrarea acestora joacă un rol important în angieneză, în vindecarea plăgilor și în arterioscleroză (13).

Procesul de vindecare presupune accelerarea metabolismului proporțional cu intensitatea agresiunii, fiind autoreglat, remarcându-se mobilizarea diferitelor elemente celulare ce precedă neoformația tisulară (14).

Caracteristica principală a câmpului regiunii inflamatorii este inițierea pe scară largă și cu intensitate mare a activității mitotice. Numărul mitozelor din celulele conjunctive crește în primul rând în focarul inflamator și ulterior, în zilele 2-4 în zona de graniță cu țesutul sănătos. În ceea ce privește tipul de țesut implicat, cel mai rapid este polul plăgii situat în țesutul conjunctiv lax, cel mai tânăr din punctul de vedere al metabolismului și al funcțiilor, cel mai nediferențiat și mai apropiat de țesutul mezenchimal, din punct de vedere histologic (1).

Spre deosebire de țesutul conjunctiv, epiteliul este mult mai rapid în reacția de reparare (15). La câteva ore de la agresiune, înainte de reacția de înmugurire în neovase, este inițiată o intensă activitate mitotică.

Există două variante de regenerare tisulară în mediul oral: cicatrizarea *per primam* și respectiv *per secundam*.

Cicatrizarea *per primam* apare în cazul plăgilor suturate sau menținute în poziție anatomică prin alte metode (ciment parodontal), fiind un proces rapid, cu eliminare minimă a țesutului necrotic. Deoarece presupune menținerea țesuturilor în poziție anatomică și funcțională, are drept consecințe accelerarea formării cheagului prin acțiunea tromboplastinei (plasmatică și tisulară) și închiderea plăgii din punct de vedere biologic și mecanic.

Cicatrizarea plăgii suturate reprezintă o formă de cicatrizare directă (*de primă intenție*) și se realizează cu minimum de eliminare a celulelor lezate și cu o viteză maximă din punct de vedere al repartiției tisulare (1,16).

După sutură nu apare fenomenul exudativ, fagocitoza și proteoliza fiind singurele metode detensive posibile (17,18). Resturile tisulare necrotice de mici dimensiuni se resorb pe cale limfatică. De aceea, este foarte importantă prelucrarea chirurgicală a plăgii înainte de sutură, pentru a elimina țesuturile necrozate sau zonele susceptibile de a se necroza, prevenind astfel apariția infecției.

Cicatrizarea *per secundam* (întârziată) se face din profunzime spre suprafață, după eliminarea resturilor necrotice, iar readaptarea funcțională este lentă. Acest tip de cicatrizare apare în cazul în care țesuturile nu sunt așezate în poziția lor anatomică, rămânând suprafețe osoase care nu sunt acoperite de mucoasă, reparația tisulară presupunând apariția unui țesut de neoformație. Cheagul cu rețeaua de fibrină umple cavitatea limitată de marginile plăgii situate la distanță una de cealaltă. În profunzime, cheagul se transformă treptat în țesut conjunctiv de tip embrionar, iar la suprafață se elimină țesuturile necrozate, scăzând astfel volumul tisular. Celulele epiteliale de la

nivelul marginii plăgii proliferază și progresiv acoperă defectul. Durata acestei faze depinde de mărimea plăgii precum și de alți factori locali și generali. Pentru formarea țesutului conjunctiv embrionar în profunzime sunt necesare 10-15 zile. În acest timp au loc fenomene de hiperemie și procese de neovascularizație, depuneri calcice, formându-se focare de osificare ce vor funcționa ulterior.

Consecințele evenimentelor enunțate sunt date de durata crescută a vindecării față de vindecarea per primam și de riscul mai mare de perturbare a cicatrizării prin apariția infecției.

Creasta alveolară se reduce continuu prin *activitate osteoclastică de resorbție*. Remanierea secundară a țesutului osos alveolar are loc în următoarele 5-6 luni, producându-se micșorarea reliefului procesului alveolar cu 1/3 din înălțimea alveolei din telui extras. Fiziologia normală a osului este dependentă de o activitate echilibrată a celor trei tipuri de celule: celulele osteoblaste, osteocite care mențin vitalitatea osului și celulele osteoclaste care sunt răspunzătoare de resorbția osoasă (19,20).

Araujo și Lindhe (2005) au efectuat un studiu experimental pe câini pentru a analiza modificările dimensionale ale procesului alveolar consecutive extracției dentare, demonstrând faptul că scăderea dimensională marcată a avut loc în primele 8 săptămâni după extracția premolarilor mandibulari. În acest interval s-a observat o activitate osteoclastică intensă ce a produs resorbția osoasă atât vestibular, cât și lin-

gual. Diminuarea înălțimii, mai pronunțată vestibular a fost acompaniată de liză orizontală datorită osteoclastelor prezente în lacunele de pe suprafața pereților alveolari vestibular și lingual. Cercetătorii au concluzionat că resorbția osoasă s-a produs în două etape distincte, în prima scăzând preponderent înălțimea crestei vestibulare, iar în a doua fază resorbția a fost superficială, atât vestibular cât și lingual (21).

Studiul procesului de remodelare osoasă la șobolani cu ajutorul microscopiei electronice de baleiaj (*Scanning Electron Microscopy - SEM*) și a evidențiat două tipare de osificare: calcificarea benzilor de collagen în lacunele osteoblastice, în relație cu activitatea periostului și în special la nivelul ariilor ocupate anterior de vase cu sânge și formarea de calcosferite globulare.

Un echilibru al activității dintre osteoclaste și osteoblaste va avea ca rezultat o reînnoire treptată a componentelor țesutului osos, fără o schimbare radicală în forma sa exterioară.

Controlul echilibrului dintre apozitie și resorbție este reprezentat de un mecanism complex, în reglarea căruia iau parte factori generali și locali (20).

CONCLUZIE

Procesul de vindecare a plăgii postextracționale este deosebit de complex, iar cunoașterea și înțelegerea sa reprezintă premisele pentru o atitudine terapeutică adecvată a medicului stomatolog și a chirurgului dento-alveolar pentru a restaura rapid integritatea țesuturilor.

BIBLIOGRAFIE

- Shetty V, Bertolami CB. Wound healing. In: Miloro M editor. *Peterson's Principles of Oral & Maxillofacial Surgery*. Vol. 1. 2nd ed. New York: BC Decker Inc, 2004.
- Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 2003; 83: 835-870.

- Shin JW, Kim HJ. Immunohistochemical distribution of NGF during tooth extraction socket healing Seq #101 - Mineralized tissues: hormones and growth factors. *Hawaii Convention Center Exhibit Hall 1-2*, 11th March, 2004.
- Subramaniam M, Saffaripour S, Van de Water L. Role of endothelial selectins in wound repair. *Am J Pathol* 1997; 150: 1701-1709.
- Nagaoka T, Kaburagi Y, Hamaguchi Y. Delayed wound healing in the absence of intercellular adhesion molecule-1 or L-selectin expression. *Am J Pathol* 2000; 157: 237-247.
- Ten Cate AR. *Oral Histology. Development, Structure and Function*. 6th ed. St. Louis: CW Mosby, 2003.
- Devlin H, Sloan P. Early bone healing events in the human extraction socket. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31 (6): 641-645.
- Van Beurden HE, Snoek PA, Von den Hoff JW. Fibroblast subpopulations in intra-oral wound healing. *Wound Repair Regen* 2003; 11 (1): 55-63.
- Stephens P, Grenard P, Aeschlimann P. Crosslinking and G-protein functions of transglutaminase 2 contribute differentially to fibroblast wound healing responses. *J Cell Science* 2004; 117: 3389-3403.
- Kanyama M, Kuboki T, Akiyama K. Connective tissue growth factor expressed in rat alveolar bone regeneration sites after tooth extraction. *Arch Oral Biol* 2003; 48 (10): 723-730.
- Lin WL, McCulloch CA, Cho M. Differentiation of periodontal ligament fibroblasts into osteoblasts during socket healing after tooth extraction in the rat. *Anat Rec* 1994; 240 (4): 492-506.
- Alexander SA, Swerdloff M. Elastic tissue in early intraoral wounds. *J Oral Surg* 1980; 38 (1): 16-19.
- Weber KSC, Nelson PJ, Gröne HJ. Implications for MCP-1 mediated wound injury repair and in vivo inflammatory activation of endothelium. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biol* 1999; 19: 2085-2093.
- Avery JK. *Oral Development and Histology*. 3rd ed. Stuttgart, New York: Thieme, 2002.
- Cărunțu DI. *Histologia sistemului stomatognat*. Iași: Edit. Apollonia, 2001.
- Wray D, Stenhouse D, Lee D. *Textbook of General and Oral Surgery*. London: Churchill Livingstone, 2003.
- Herroeder S, Durieux ME, Hollman MW. Inflammatory responses after surgery. *Hosp Med* 2002; 63: 99-103.
- Kurtzman GM, Silverstein LH, Shatz PC. Suturing for surgical success. *Dent Today* 2005; 24 (10): 96-102.
- Bodic F, Hamel L, Lerouxel E. Bone loss and teeth. *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme* 2005; 72 (3): 215-221.
- Carlsson GE. Responses of jawbone to pressure. *Gerodontol* 2004; 21 (2): 65-70.
- Araujo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (2): 212-218.

EVALUAREA AFECTĂRII TERITORIILOR ORALE ÎN DIABETUL INDUS EXPERIMENTAL PRIN ANALIZA UNOR MARKERI ÎN FLUIDUL GINGIVAL

Liliana Foia¹, Vasilica Toma², Didona Ungureanu¹, Mihaela Zlei³,
Anca Andrei⁴, Doriană Forna¹, Danisia Haba⁵, Sonia Nănescu¹
Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină Dentară

1. Departamentul de Biochimie

2. Departamentul de Pedodontie

3. Departamentul de Imunologie

4. Departamentul de Anatomie

5. Departamentul de Radioterapie

EVALUATION OF ORAL INJURIES IN EXPERIMENTAL INDUCED DIABETES MELLITUS BY ANALYSIS OF SOME GINGIVAL FLUID MARKERS (Abstract). **Aim:** The objective of this study was to determine the relationship between the activity of the enzyme aspartate aminotransferase (AST) and IL-1 β in gingival crevicular fluid (GCF) on animal model with experimentally induced diabetes mellitus and periodontal disease. **Material and method:** During our study we used 15 Wistar rats, divided into three groups: I - control, II - with experimental model of periodontal disease, III - with experimental model of periodontal disease and diabetes. The sampling of GCF was realized using Whatman no. 1 paper strips introduced in the gingival sulci from mandibular left and right molars. For the determination of AST in GCF we used a spectrophotometric method while gingival fluid IL-1 β determinations were realized through immune enzymatic methods, using an ELISA kit (rIL-1 β). **Results:** The results displayed 3.47 times increased gingival fluid AST values in the stimulated experimental model (with periodontal alteration) when compared to control values (without periodontal disease), while in diabetes an increase of 6.139 times higher compared to control (without periodontal disease) were recorded. Moreover, the levels of periodontal disorder-induced IL-1 β were 3.54 times higher compared to control (group II - 218.490 pg/mL vs group I - 61.691 pg/mL), the most significant increase being recorded for the group with diabetes associated to periodontitis (492.129 pg/mL). **Conclusion:** The present study found a high level of agreement between the presence of AST and IL-1 β in GCF in the experimental model of diabetes associated to periodontal disease, elevated when compared with the periodontal disease only model, and both higher when compared to control group. **Key words:** DIABETES, PERIODONTAL DISEASE, INTERLEUKIN-1 β , AST

Deși microorganismele și producția lor din placa bacteriană constituie agenții etiologici principali responsabili de boala parodontală - BP (1), alterările metabolice în țesuturile periodontale pot induce scăderea rezistenței la infecție, cu inițierea,

dezvoltarea și progresia ulterioară a procesului inflamator din boala parodontală (2,3). Diabetul zaharat (DZ) este o astfel de dezordine metabolică ce afectează 2-10% din populație, cu mecanisme fiziopatologice complexe și consecințe la nivelul tutu-

ror țesuturilor, inclusiv parodontale, observându-se o interrelație strânsă între evoluția bolii parodontale și gradul de control al valorilor glicemice.

Determinarea gravității și evoluției bolii parodontale se realizează în mod obișnuit prin măsurătorile clinice, acestea fiind în general factori slabi de predicție ai fazelor acute. Cum fluidul gingival crevicular (GCF) provine din țesuturile parodontale, analiza sa permite identificarea precoce a modificărilor biochimice de la acest nivel.

Diferite componente ale răspunsului imun celular și umoral au fost identificate în boala parodontală. Dintre acestea, interleukina 1 (IL-1) este un polipeptid cu o mare varietate de activități și roluri în inflamație și imunitate precum și în distrucțiile tisulare (4) și este considerată o componentă esențială în homeostazia țesuturilor parodontale. Există două subtipuri de IL-1, respectiv IL-1 α și IL-1 β , ambele produse de monocite și macrofage dar și de alte tipuri celulare (5). Cu toate că cele 2 subtipuri de IL-1 prezintă un nivel al aminoacizilor omologi de doar 27% (6), ele prezintă funcții biologice asemănătoare, cele 2 forme de IL-1 legându-se de aceeași receptori, care se găsesc pe multe tipuri celulare în proporții diferite (7). Numeroase studii au raportat că IL-1 α este un puternic mediator al inflamației (8), multe dintre ele demonstrând creșterea activității IL-1 α în fluidul gingival crevicular obținut din situsurile gingivale inflamate față de cele neinflamate (9).

În timpul ultimilor ani, activitatea enzimatică a unor enzime intracelulare în fluidul crevicular a fost studiată pentru rolul semnificativ în distrucția tisulară în țesuturile parodontale și ca marker potențial al bolii parodontale active. Dintre acești markeri, enzima aspartat aminotransferază - AST este de departe una din cele mai mult studiate atât pe modelul animal cât și uman (10), fiind o enzimă intra-citoplasmatică care

se eliberează în GCF consecutiv morții celulei în faza activă a bolii parodontale (11).

MATERIAL ȘI METODA

Derularea experimentală a proiectului a urmărit:

- Colectarea fluidului gingival la loturile de animale (inserția subgingivală dinspre vestibular spre oral și dinspre oral spre vestibular la nivelul feței meziale a dinților), evaluarea și măsurarea volumului de lichid;

- Analiza răspunsului imunoinflamator al gazdei la nivel local (în GCF) prin determinarea IL-1 β (ELISA) și AST (spectrofotometric).

Studiul experimental, având drept scop realizarea unui model experimental de boală parodontală pe loturi de animale, s-a realizat pe 15 șobolani Wistar, animale sănătoase și cu DZ indus în condiții de laborator. Aceștia au fost împărțiți în 3 loturi: I - martor, II - cu iritare mecanică (cu ață chirurgicală sterilă de mătase introdusă în jurul coletului primului molar stâng și drept mandibular și înnodată mezial), și inflamația consecutivă a structurilor parodontale, III - trauma mecanică asociată cu o dietă hiperglicemică (12).

Recoltarea fluidului gingival s-a realizat la 8 zile după tratament, după anestezia animalelor, și cu ajutorul unor stripuri foarte fine de hârtie de filtru Whatman nr. 1 introduse în sulcusul gingival din dreptul celui de al doilea molar stâng și drept de pe mandibulă. Probele au fost lucrate imediat sau păstrate la -70° C, în recipiente de plastic rezistente la această temperatură. Estimarea volumului de lichid recoltat (înainte de congelare) s-a făcut prin cântărirea recipientelor de colectare comparativ cu momentul inițial, al stripurilor uscate. Aproximarea volumului ($\pm 5\%$) s-a făcut în acord cu algoritmul de corelare a greutatei volumului de lichid, folosit pentru calibrarea micropipetelor, în acord cu instruc-

țiunile firmei producătoare (Humana). Pentru aceasta s-a utilizat o balanță BOSCH. Stripurile au fost descărcate în 200 mL tampon fosfat pH=7,4, rece (la 4°C) și agitat cu viteză medie, cu ajutorul unui Vortex, timp de 5 minute.

Pentru determinarea AST în lichidul gingival, probele au fost încălzite la 37° C utilizând o baie termostatăă, ținând cont de faptul că metoda de determinare cinetică a fost realizată la această temperatură. S-a utilizat metoda spectrofotometrică și testul INFINITY* AST (51-100P) de la firma Sigma. Pentru determinări s-a utilizat un spectrofotometru UV-VIS, Hewlett-Packard, lungimea de undă primară (λ) fiind 340 nm și cea secundară 405 nm.

Determinarea IL1- β în lichidul crevi-

cular gingival la animale de experiență s-a realizat prin metode imunenzimatică - ELISA, folosind un kit ELISA "Rat Interleukin-1 β (rIL-1 β)" - Biosource Europe. Metoda de determinare se bazează pe reacția dintre enzima streptavidin-peroxidază și substratul tetrametilbenzidină (TMB), iar ca și conjugant biotina.

REZULTATE

Valorile AST, IL-1 β au fost exprimate ca medie $\pm$ S.E.M. și comparate în primul rând cu lotul martor. Interpretarea statistică s-a făcut utilizând testul t-Student și testul de varianță One Way ANOVA. Valorile $p < 0,05$ au fost considerate întotdeauna semnificative statistic.

Valorile medii ale AST la cele trei loturi

TABELUL I
Valorile medii ale AST

LOT	AST [U/L]	Molar dreapta				Molar stânga			
		Media AST	Dev.std.	Min	Max	Media AST	Dev.std.	Min	Max
Martor		4,929	1,610	2,400	7,100	5,000	1,399	2,800	6,800
		Media AST		Dev.std.		Min		Max	
		4,964		1,449		2,400		7,100	
Parodontita		5,286	2,107	2,600	8,400	29,229	6,255	20,100	38,500
		Media AST		Dev.std.		Min		Max	
		17,257		13,208		2,600		38,500	
Parodontita+diabet		5,400	1,428	3,700	7,800	55,500	7,135	47,500	67,400
		Media AST		Dev.std.		Min		Max	
		30,450		26,461		3,700		67,400	

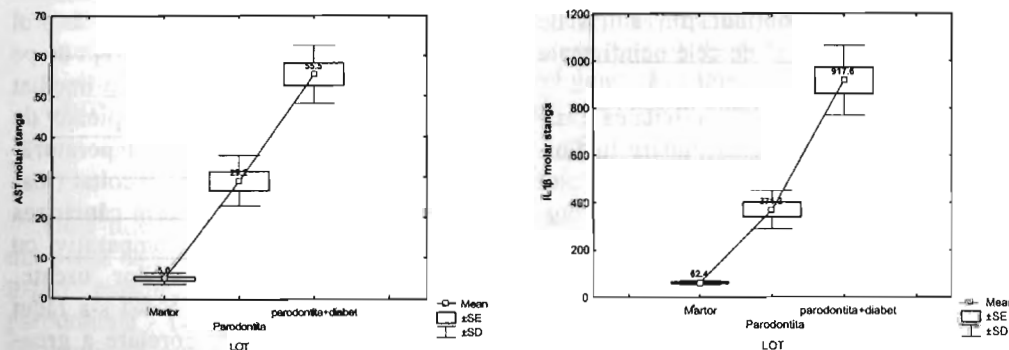
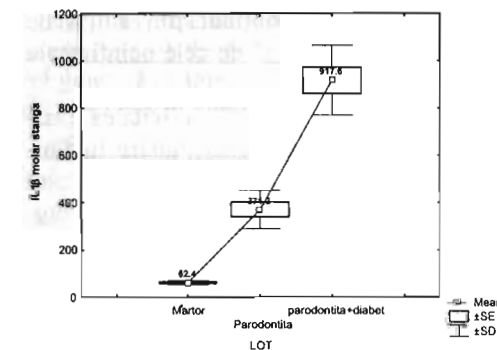


Fig. 1. Variația nivelurilor enzimice ale AST în funcție de diagnostic

Fig. 2. Variația IL-1 β în funcție de diagnostic



TABELUL II

Valorile medii ale IL1 β pe tipar dentar, la cele trei loturi

LOT	IL-1 β [pg/mL]	Molar dreapta				Molar stânga			
		Media IL1 β	Dev.std.	Min	Max	Media IL1 β	Dev.std.	Min	Max
Martor		60,977	5,622	52,750	70,910	62,406	10,058	49,120	75,140
		Media IL1 β		Dev.std.		Min		Max	
		61,691		7,863		49,120		75,140	
Parodontita		65,649	9,419	50,980	78,140	371,331	81,921	275,180	490,250
		Media IL1 β		Dev.std.		Min		Max	
		218,490		168,213		50,980		490,250	
Parodontita+ diabet		66,697	15,330	42,150	89,170	917,560	147,180	725,130	1115,720
		Media IL1 β		Dev.std.		Min		Max	
		492,129		452,792		42,150		1115,720	

de animale de experiență sunt prezentate în tabelul I.

Datele noastre arată în cazul AST valori diferite între loturile studiate, cea mai mică valoare fiind prezentă la lotul martor.

O creștere de 3,47 ori a AST se înregistrează la lotul de animale cu parodontită marginală cronică față de lotul martor. Diferențele sunt cu atât mai mari între lotul de șobolani cu parodontită și diabet (lotul III) față de celelalte două loturi (martor și parodontită fără afectare sistemică). În ceea ce privește asocierea BP-DZ, rezultatele noastre arată că în parodontită crește valoarea AST cu 3,47 ori față de valorile din lotul martor (fără boală parodontală), în timp ce în diabet se produce o creștere de 6,139 ori față de lotul martor (fără boală parodontală) și de 1,76 față de lotul cu parodontită.

În ceea ce privește determinarea interleukinei 1 β , cea mai mică valoare a acesteia este înregistrată la lotul martor. Parodontita crește de 3,54 ori valoarea interleukinei 1 β (lot II - 218,490 pg/mL vs .lot I - 61,691 pg/mL), dar cea mai importantă creștere se înregistrează la lotul de animale cu diabet asociat parodontitei: Astfel, cresc de 2,25 ori valorile IL-1 β în lotul III față de valorile IL-1 β în lotul II, cea mai importantă creștere fiind de 7,97 ori între lotul III și lotul martor.

Valorile medii ale IL-1 β la cele trei lo-

turi de animale de experiență sunt prezentate în tabelul II.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

GCF prezintă capacitatea de a reflecta complexitatea interacțiunii bacterie-gazdă și de a oferi informații referitoare nu numai la echilibrul dintre gazdă și microorganismele infectante, dar și informații specifice mecanismelor patogene (13). Astfel, fluidul crevicular care reflectă deopotrivă aceste influențe atât la nivel sistemic cât și la nivelul organismului gazdă, precum și modularea locală a acestor provocări consecutive interacțiunii cu agenții microbieni specifici, apare ca probă biologică extrem de utilă pentru analiza acestor indicatori sau predictorii. În acest context, studiul nostru a urmărit evaluarea unor mediatori chimici solubili (citokine și enzime) în lichidul crevicular - ca markeri importanți ai inflamației la modelul animal cu alterare parodontală indusă în condiții de laborator. Rezultatele acestui studiu evidențiază importanța modificărilor AST și a IL-1 β în GCF ce au loc în derularea afectării teritoriilor parodontale, cu atât mai accentuate în condițiile diabetului zaharat.

Datele înregistrate au confirmat prezența valorilor crescute ale AST în parodontită (de 3,47 ori), precum și ale IL-1 β (de 3,54 ori) în lichidul crevicular în comparație cu

lotul martor, ambele determinări corelându-se așadar reciproc și cu nivelul de activitate al bolii.

Mai mult, în cazul diabetului zaharat indus experimental s-a constatat o creștere alarmantă a markerilor determinați, de 6,139 ori mai mare comparativ cu lotul martor pentru AST și de 7,97 mai mare decât la lotul control pentru IL-1 β . Analiza mediatorilor chimici solubili (IL-1 β) și a markerilor enzimatici intracelulari (AST) în fluidul gingival pe modelul animal a confirmat asocierea strânsă între diabetul zaharat insulino-dependent și creșterea răspunsului inflamator la infecția bacteriană.

Asocierea celor doi markeri utilizați, fiecare ilustrând o categorie aparte de indicatori ai nivelului de inflamație la nivel parodontal (IL-1 β), sau al distrucției tisulare produse drept consecință (AST), furnizează o imagine de ansamblu a nivelului proceselor fiziopatologice produse în boala parodontală (valori de 3,47 de ori mai mari pentru AST și respectiv 3,54 ori mai mari pentru IL-1 β), în special atunci când se asociază cu diabetul (creșteri de 6,139 ori mai

mari pentru AST și de 7,97 ori mai mari pentru IL-1 β), iar corelarea reciprocă a rezultatelor validează concluziile privind tiparul de răspuns imun exagerat la nivel parodontal în contextul afectării sistemice prin diabet zaharat.

Corelațiile acestor parametri biologici cu indicatorii clinici de diagnostic curent ai bolii parodontale (în cadrul unui studiu efectuat de noi în paralel pe subiecți umani, cu vârste cuprinse între 7-18 ani – date neprezentate) sugerează că AST și IL-1 β pot fi indicatori mult mai semnificativi ai distrucțiilor tisulare la nivel parodontal, decât modificările clinice de la acest nivel, pe care, de altfel, le preced. De aici rezultă importanța evaluării acestor markeri în GCF-ul pacienților cu afectare parodontală în context sistemic, în vederea stabilirii unui diagnostic precoce și a unui tratament adecvat. Importanța acestei evaluări este cu atât mai mare atunci când vorbim despre prevenirea îmbolnăvirilor parodontale sau a evoluției acestora spre forme mai severe, la indivizii fie ei sănătoși sistemic sau, cu atât mai mult, la cei cu stare generală afectată prin diabet.

BIBLIOGRAFIE

1. Listgarten MA, Lai C-H, Evian CI. Comparative antibody titers to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in juvenile periodontitis, chronic periodontitis and periodontally healthy subjects. *J Clin Periodontol* 1981; 8: 155-164.
2. Van Dyke TE, Tohme ZN. Periodontal diagnosis: evaluation of current concepts and future needs. *J Int Acad Periodontol*. 2000; 2 (3): 71-78.
3. Kinane DF, Mark Bartold P. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontol* 2000 2007; 43: 278-293.
4. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 248-266.
5. Dinarello CA. The interleukin-1 family: 10 years of discovery. *FASEB J* 1994; 8: 1314-1325.
6. Dinarello CA, Thompson RC. Blocking IL-1: interleukin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro. *Immunol Today* 1991; 12: 404-410.
7. Sims JE, Dower SK. Interleukin-1 receptors. *Eur Cytokine Netw* 1994; 5: 539-546.
8. Yoshinari N, Kawase H, Mitani A et al. Effects of scaling and root planing on the amounts of interleukin-1 α in gingival crevicular fluid and gingival tissues. *J Periodont Res* 2004; 39: 158-167.
9. Ishihara Y, Nishihara T, Kuroyanagi T et al. Gingival crevicular interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist levels in periodontally healthy and diseased sites. *J Periodont Res* 1997; 32: 524-529.

10. Tsalikis L, Malaka E, Pavlitou E, Konstantinidis A. Aspartate aminotransferase levels in gingival crevicular fluid before and after initial periodontal treatment. *J Int Acad Periodontol* 2001; 3 (3): 68-74.
11. Smith AJ, Alexander M, Mackenzie A et al. Microbial factors and gingival crevicular fluid aspartate aminotransferase levels. *J Clin Periodontol* 1998; 23: 334-339.
12. Lohinai Z, Benedek P, Fehér E et al. Protective effects of mercaptoethylguanidine, a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase, in ligature-induced periodontitis in the rat. *British J Pharmacol* 1998; 123 (3): 353-360. Erratum in: *Br J Pharmacol* 1998; 123 (8): 741.
13. Champagne CM, Buchanan W, Reddy MS et al. Potential for gingival crevicular fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontol* 2000 2003; 31: 167-180.

NOUȚĂȚI

BENEFICIILE ADMINISTRĂRII SISTEMICE DE METRONIDAZOL ȘI AMOXICILINĂ ÎN TERAPIA PACIENȚILOR FUMĂTORI CU PARODONTITĂ MARGINALĂ CRONICĂ

Studiul realizat de un grup de cercetători brazilieni a avut ca scop evaluarea efectelor clinice și microbiologice ale detartrajului și planării radiculare singure sau combinate cu metronidazol sau cu metronidazol și amoxicilină la pacienții fumători cu parodontită marginală cronică. Un studiu dublu orb, placebo controlat și randomizat a fost realizat pe un număr de 43 pacienți care au primit terapie reprezentată de detartraj și planare radiculară (n=15) sau combinată cu metronidazol (400 mg de 3 ori pe zi, n=14) sau combinată cu metronidazol și amoxicilină (500 mg de 3 ori pe zi, n=14), timp de 14 zile. Au fost efectuate examinări clinice și microbiologice inițiale, la debutul studiului și apoi la 3 luni post-terapie. Probele recoltate de la nivel subgingival au fost analizate utilizând tehnica de hibridizare a ADN-ului. Rezultatele studiului indică faptul că pacienții care au primit terapie cu metronidazol + amoxicilină au prezentat o îmbunătățire semnificativă a mediei profunzimii pungii la sondare și a nivelului de atașament. Ambele terapii cu antibiotice au condus la beneficii clinice în plus față de detartraj și planare radiculară în cazul pungilor superficiale, medii sau profunde. Cele mai bune rezultate au fost obținute în urma terapiei reprezentată de detartraj, planare radiculară în asociere cu metronidazol și amoxicilină. Pacienții care au primit terapia menționată au prezentat o reducere semnificativă a numărului mediu de germeni patogeni parodontali cum ar fi *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* și *Treponema denticola*, și o creștere semnificativă a proporției speciilor compatibile cu gazda. Concluziile studiului indică obținerea unor avantaje semnificative atunci când alături de detartraj și planare radiculară se asociază antibiotice administrate sistemic la pacienții fumători diagnosticați cu parodontită marginală cronică. Cele mai mari beneficii ale parametrilor clinici și microbiologici sunt obținute în urma terapiei reprezentată de: detartraj și planare radiculară + metronidazol + amoxicilină (Matarazzo F, Figueiredo LC, Cruz SE, Faveri M, Feres M. Clinical and microbiological benefits of systemic metronidazole and amoxicillin in the treatment of smokers with chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 2008 Aug 24, Epub ahead of print).

Irina Grădinaru

COMPORTAMENTUL BIOMECHANIC AL PROTEZELOR PARȚIALE DIN ACRILAT FLEXIBIL

E. Gheban, Norina Consuela Forna

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină Dentară

Departamentul de Proteze mobile și Tehnologia protezelor dentare

THE BIOMECHANICAL BEHAVIOUR OF THE FLEXIBLE ACRYLIC PARTIAL PROSTHETICS (Abstract): The simulation methods constitute a modern method absolutely necessary at the forerunner stage of the practical unwinding of the research stages, outlining the precise directions for the practical application, the final results influencing the dental practice. **Aim:** Our study proposes itself to analyze through the method of the finite element the status of the tension and the deformations registered at the level of the partially extended indented prosthetic field and at the level of the partially flexible acrylic prosthetics. **Material and method:** The first step was constituted by the realization of CT followed by their scanning and the usage of the material constants. Following the tomographic computer exam at the patients submitted to the study, it was observed a resorption and an important atrophy at the level of the jaw indented crest, after a period of four months, with the flexible prosthetics type Valplast, this aspect having profound clinical and viability implications to the selected therapy solution. **Results:** For the 3D reconstruction of the different types of partial extended indentation the Amira universal program was used for the 3D reconstructions for any type of Tomographic Computer. Following the 3D reconstructions of the information obtained on the tomographic computer on the images it can be observed an important resorption of the jaw bone in the area of the edentulous space with an acrylic flexible prosthetics. The intrusion of the silicon material Rubber type, as a viable solution for the reduction of the absorption rate and atrophy of the partially indented prosthetics field, has results proportional to the type of the force applied and the applying of this. **Conclusions:** The simulation of the real clinical situations following the contribution of the tomographic computer constitutes a highly important stage in the evaluation of the degree of resorption and atrophy at the level of the indented crests, process whose parameters are influenced by the factorial accumulation with a profound impact in the clinical result. **Key words:** SIMULATION METHODS, BIOMECHANICAL BEHAVIOUR, PARTIAL PROSTHETIC

Metodele de simulare constituie o metodă modernă absolut necesară în etapa premergătoare derulării practice a etapelor de cercetare, conturând direcții precise de aplicabilitate practică, rezultatele finale influențând practica stomatologică (1,2).

Studiul nostru și-a propus să analizeze prin metoda elementului finit starea de tensiuni și deformații înregistrate la nivelul

câmpului protetic edentat parțial întins precum și la nivelul protezelor parțiale din acrilat flexibil (3,4).

MATERIAL ȘI METODĂ

Primul pas l-a constitui realizarea CT-urilor, urmată de scanarea acestora și utilizarea constantelor de material. Pentru reconstrucția tridimensională a diferitelor ti-

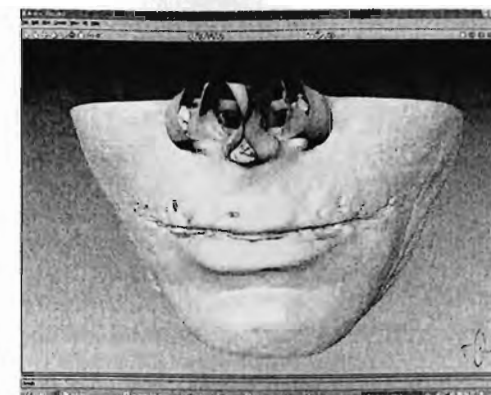


Fig. 1. Computer tomograf – aspect frontal și fronto-lateral al unui pacient diagnosticat cu edentație întinsă maxilară și mandibulară clasa I Kennedy

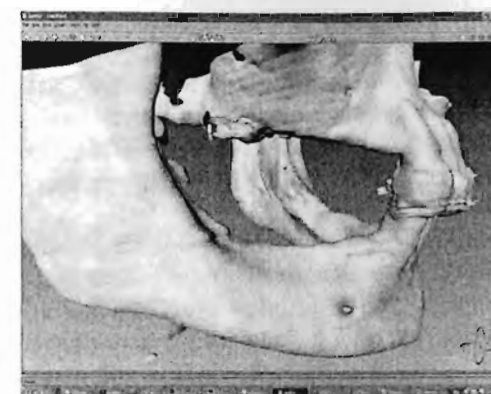


Fig. 2. Reconstrucție 3D a situației clinice reale de edentație biterminală maxilară și mandibulară rezultată ulterior examenului computer tomograf prin filtru de os. Vedere de ansamblu a cadranelor 1 și 4 în urma reconstrucției 3D

puri de edentație parțial întinsă a fost utilizat programul universal Amira pentru reconstrucții 3D pentru orice tip de computer tomograf (fig. 1).

Susținerrea de imagini de mai jos ofera algoritmul derulării prezentei simulări în deplin acord cu situațiile clinice ale lotului de pacienți analizați, astfel încât rezultatele obținute să depășească un caracter pur teoretic (fig. 2).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În urma examenului de computer tomograf la pacienții aflați în studiu s-a observat o rezorbție și atrofie importantă la nivelul

crestei edentate mandibulare, după o perioadă de 4 luni, cu proteze flexibile de tip Valplast, acest aspect având profunde implicații clinice și de viabilitate a soluției terapeutice alese.

Ulterior reconstrucției 3D a informațiilor obținute la computer tomograf pe imagini se observă o importantă resorbție a osului mandibular în zona breșei edentate protezate amovibil cu o proteză din acrilat flexibil.

Ulterior examenului computer tomograf ce a evidențiat resorbția și atrofia osului mandibular, a fost realizată și simulată o căptușire a protezelor flexibile cu material

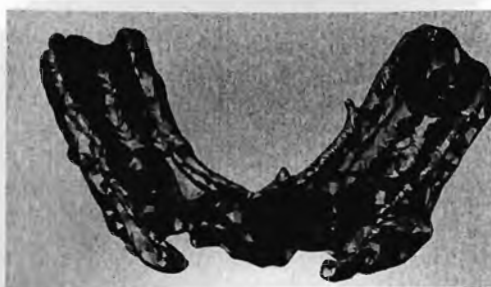


Fig. 3. Aspect al discretizării protezei flexibile căptușite cu material siliconic - Rubbens RS - vedere internă

siliconic, de consistență medie - Rubbens RS folosit frecvent în protezările maxilo-faciale (fig. 3,4)

Discretizarea s-a realizat în programul de analiză a elementului finit - Gambit - zona de colorație albastră reprezintă partea mucozală a protezei flexibile în urma căptușirii cu silicon de consistență medie - Rubbens RS.

S-a realizat o simulare 3D în timp real a protezei mandibulare flexibile pentru a observa dispersia forțelor exercitate pe întreaga suprafață a câmpului protetic edentat din cavitatea orală a pacientului sub acțiunea forțelor masticatorii și cuantificarea tensiunilor la nivelul suportului muco-osos.

Pe baza deplasărilor, se determină tensiunile din baza protezei parțial acrilice flexibile precum și tensiunile de la nivelul suportului muco-osos, ce se reflectă în di-

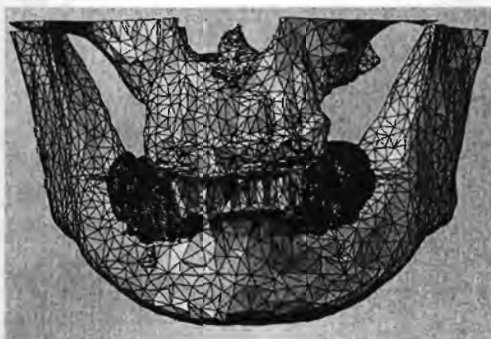


Fig. 5. Vedere de ansamblu



Fig. 4. Aspect al discretizării protezei flexibile căptușite cu material siliconic - Rubbens RS - vedere externă

namica procesului de resorbție și atrofie (fig. 5, 6).

Dispersia forțelor la nivelul suportului muco-osos este în deplin acord cu forța masticatorie generată de dentiția naturală, de diferitele tipuri de restaurări fixe precum și de protezările mobile ce induc tensiuni reduse la nivelul arcadei antagoniste, prezența materialului siliconic propus de noi ca și material de căptușire a acestor tipuri de protezări ulterior perfectării mecanismului de adeziune între cele două biomateriale conducând, în deplin acord cu respectarea principiului biomecanic, la diminuarea presiunilor la nivel muco-osos (fig. 7).

Interpunerea acestui tip de material siliconic ca și soluție viabilă de reducere a ratei de resorbție și atrofie a câmpului protetic edentat parțial întins, are rezultate

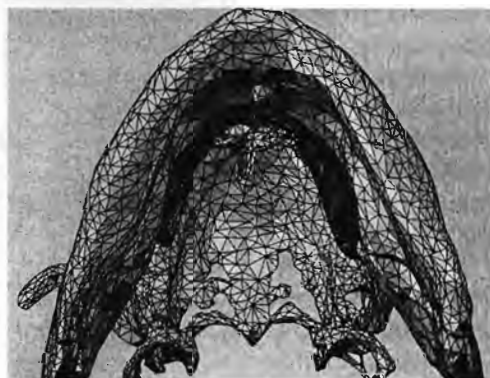


Fig. 6. Vedere submandibulară a simulării în timp real

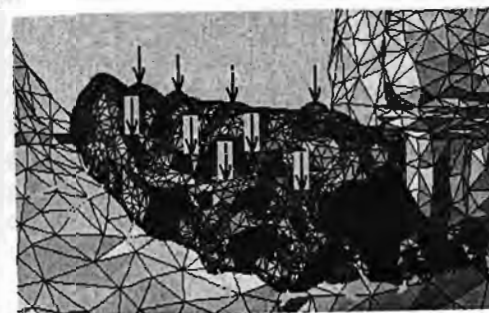


Fig. 7. Dispersia uniformă pe toată suprafața protezei a forțelor masticatorii

proporțional cu tipul de forță aplicată și generarea acesteia, la a cărei finalitate contribuie hipertonicitatea versus hipotonicitatea musculară, tipul de arcadă antagonistă, fără a eluda tipul de biomaterial ce intră în structura restaurărilor arcadei antagoniste și a tipului de ocluzie.

CONCLUZII

1. Simularea situațiilor clinice reale

BIBLIOGRAFIE

1. Forna N, Burlui V. *Clinical Guidelines and Principles in the Therapy of Partial Extended Edentation*. Iași: Ed. Apollonia, 2001, 470-477.
2. Forna N. *Evaluarea stării de sănătate afectate prin edentație*. Iași: Ed. Demiurg, 2007, 25-26.
3. Forna N, Antohe M. *Reabilitarea pierderilor de substanță*. Iași: Ed. Demiurg, 2007, 180-186.
4. Dhuru V. *Contemporary Dental Materials*. Oxford: Oxford University Press, 2004.

ulterior aportului computer tomografului, ale cărui imagini au fost prelucrate prin intermediul programului universal de reconstrucție 3D Amira, asociat cu discretizarea protezelor mobile din acrilat flexibil cu ajutorul programului Gambit 6.6.0, constituie o etapă deosebit de importantă în evaluarea gradului de resorbție și atrofie la nivelul creștelor edentate, proces ai cărui parametri sunt influențați de un cumul factorial cu profund impact în finalitatea clinică.

2. Căptușirea protezelor flexibile cu siliconul de reziliență medie conduce la o diminuare a forțelor induse de protezarea flexibilă de sine stătătoare, aspect ce se reflectă în diminuarea până la anulare a presiunilor masticatorii, a căror valoare este diferită în funcție de tipul de ocluzie al pacientului, tipul de arcadă antagonist, un rol important revenind tipului de restaurare, când aceasta se regăsește ca și soluție terapeutică.

IDIOPATHIC GINGIVAL HYPERTROPHY – A MORPHOLOGICAL STUDY AND A REVIEW OF LITERATURE

Monica Baniță¹, Cătălina Pisoschi², Camelia Stănculescu², Monica Scriciu³,
Mihaela Țuculină⁴, Veronica Mercuț³, Irina-Draga Cărunțu⁵

University of Medicine and Pharmacy Craiova

1. Department of Histology

2. Department of Biochemistry

3. Department of Dental Prosthetics

4. Department of Endodontics

University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iași

5. Department of Histology

IDIOPATHIC GINGIVAL HYPERTROPHY – A MORPHOLOGICAL STUDY AND A REVIEW OF LITERATURE (Abstract): Gingival overgrowth occurs as a response to several drugs, in some systemic diseases, as a consequence of a genetic predisposition or could be idiopathic, the last being less studied. Independently of the etiological factor involved, histological changes are maintained and intensified by the presence of the bacterial plaque. **Material and methods:** Fibrotic mucosa clinically diagnosed with idiopathic hypertrophy was included in paraffin and studied using usual histological stains and immunohistochemical techniques for vimentin, MMP-3 and TIMP-2. **Results:** Evaluation of histological changes revealed an unspecific pattern like the thickening of the epithelium, with acanthosis and acantholysis and massive deposition of connective tissue in the lamina propria. Keratinocytes from the areas with acantholysis express MMP-3. In the fibrous areas we noted few fibroblasts and a discrete expression of MMP-3. Extended areas of inflammatory tissue with numerous *de novo* capillaries were observed among the collagen bundles. Proinflammatory and endothelial cells expressed both MMP-3 and TIMP-2. The last antibody had an intense expression deeper in the epithelium. Our results were discussed in accordance with reference data. **Conclusions:** We conclude that the histological changes observed were not specific for the idiopathic gingival hypertrophy and the imbalance of tissue homeostasis was due to the interaction between keratinocytes and connective cells in the milieu of specific changes induced by the inflammatory conditions. **Key words:** IDIOPATHIC GINGIVAL HYPERTROPHY, GINGIVAL FIBROSIS, GINGIVAL INFLAMMATION, IMMUNOHISTOCHEMISTRY, VIMENTIN, MMP-3, TIMP-2

Clinical detectable gingival hypertrophy is caused by a variety of etiological factors: (i) congenital – that induce the *epulis* or the Neumann's tumor; (ii) inherited – that induce gingival fibromatosis associated with other pathologies in some hereditary syndromes; (iii) systemic diseases – diabetes mellitus or leukemia; (iv) side-effects of systemic medication – phenytoin, immune

suppressors, anti-hypertensive calcium-channel-blockers; (v) hormonal – pregnancy or puberty; (vi) idiopathic – that seems to be due to a genetic predisposition.

There is now a general agreement that gingival hypertrophy is maintained and intensified by the bacterial plaque (1,2,3). The term *fibrous gingival hyperplasia* is often used for this phenomenon when is

induced by one of a variety of drugs while *gingival fibromatosis* is used for those cases that have a hereditary pattern or are idiopathic. *Hereditary gingival fibromatosis* and *idiopathic gingival fibromatosis* are first present in childhood while drug-induced gingival hyperplasia first becomes noticeable three or more months after the onset of drug use (4).

Morphological changes of the gingival mucosa are not specific consisting in thickening of the epithelium and massive accumulation of connective tissue in the lamina propria, with various degrees of inflammation (5,6,7).

Biological and molecular factors involved in the disturbance of collagen turnover in gingival hypertrophy were the subject of numerous studies, the major part referring to drug-induced fibrous hyperplasia or to hereditary gingival fibromatosis (5,8,9,10,11,12,13).

Besides the cytokines (interleukine-6, IL-6) and growth factors (Transforming Growth Factor – beta, TGF β , Connective Tissue Growth Factor, CTGF), extremely important in collagen metabolism are those factors involved in extracellular matrix remodeling: matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors (10,11,14,15,16,17,18).

Matrix metalloproteinases (MMPs) form a family of proteases able of degrading all extracellular matrix proteins. MMPs are classified into five main classes on the basis of their putative substrate specificity and structural homologies: collagenases, gelatinases, stromelysins, membrane-type and others, including matrilysin (19,20,21).

MMPs are absent or less expressed in adult tissues, but their expression in specific connective tissue cells or inflammatory cells invading the tissue increases as a response to specific stimuli during *in vivo* tissue remodeling (22).

There are several evidences for the essential role of MMPs in oral tissue remo-

deling. MMPs are the major players in collagen destruction during periodontal damage. Gingival fibroblasts, keratinocytes, macrophages and polymorphonuclear leukocytes are able to express MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8 and MMP-9, as well as inflammatory cytokines or growth factors controlling MMPs transcription (23,24). MMPs activity is well regulated by endogenous inhibitors, the best studied being the tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMPs). The members of the fourth known families of TIMPs are able to bind to MMPs and inhibit irreversibly their activity (25).

The aim of our work was a morphological study of idiopathic gingival hypertrophy with histological staining followed by the assessment of extracellular matrix turnover using the immunohistochemical expression of MMP-3 (stromelysin-1) and its specific inhibitor, TIMP-2. Idiopathic hypertrophy is one of the less studied entities of the gingival hypertrophy, maybe because of the difficult exclusion of any etiological factor (mainly hereditary and hormonal) or additional factors (such as the bacterial plaque). The results obtained were reported to the reference data.

MATERIAL AND METHODS

Five gingival mucosa were collected from three women and two men aged between 23 and 47 years after the gingivectomy for therapeutic or aesthetic purpose. In one case, a 23 years old woman, its history pointed out a chronic periodontal disease of her mother due to a hormonal systemic disorder. For the other cases we couldn't point out any other etiological factor and the clinical examination didn't show a bacterial plaque that could be directly incriminated in the gingival hypertrophy. Collected tissues were fixed for 24 h in buffered formalin and processed for paraffin embedding. Serial sections of 4-5 μ m were dewaxed and stained with haematoxylin-eosin, Goldner

Szekelly and PAS-haematoxylin or performed for immunohistochemistry. After blocking the endogenous peroxidase and non-specific binding, the sections were incubated with one of the primary antibodies: (i) mouse monoclonal antibody anti-MMP-3, diluted 1:200 (Santa Cruz Biotechnology Inc.); (ii) mouse monoclonal antibody anti-TIMP-2, diluted 1:200 (Santa Cruz Biotechnology Inc.); (iii) mouse monoclonal antibody anti-vimentin, diluted 1:50 (Dako). After over night incubation, the immune reaction was amplified using the appropriate secondary antibody and the avidin-biotin-peroxidase complex. Sections were then

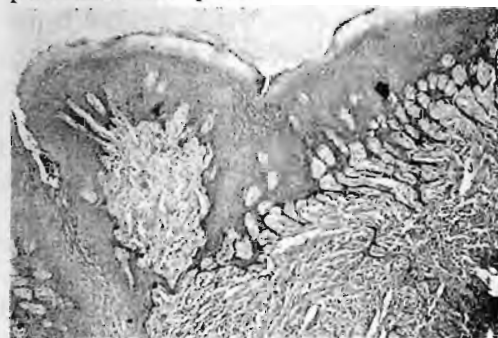


Fig. 1. Idiopathic gingival hypertrophy – General aspect of the fibromucosa (HE, ob 4,5x)



Fig. 3. Idiopathic gingival hypertrophy – Note the positive reaction for MMP-3 in the basal layer and stratum spinosum from the areas with acantholysis (ob 40x)

developed using 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB) and urea peroxide tablets (Sigma Co.). The nuclei were counterstained with Mayer's haematoxylin and mounted with Eukit. For each antibody we also performed the negative control.

RESULTS

Microscopically evaluation of sections stained for usual histological techniques showed the thickening of the gingival mucosa. The epithelium exhibited areas with normal thickness that alternate with those of acanthosis and hyperkeratosis (fig. 1, 2). Often, the areas with acanthosis displayed



Fig. 2. Idiopathic gingival hypertrophy – The epithelium exhibits areas with different thickness and a changed aspect of keratinocytes with acantholysis. Numerous collagen bundles ascend to the subepithelial layer from the deep lamina propria (GS, ob 4,5x)

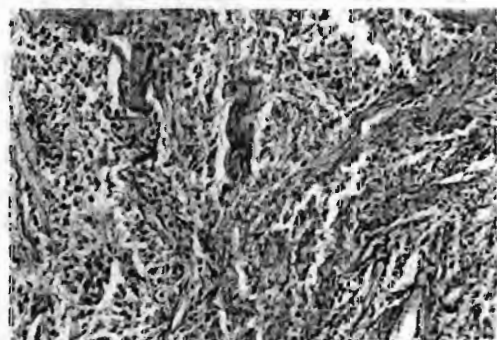


Fig. 4. Idiopathic gingival hypertrophy – Deep in the chorion, PAS-positive fibrotic bundles delimit islands of granular tissue (PAS, ob 20x)

also acantholysis, with a spongy epithelium (fig. 2). In these areas, we noted a positive immunohistochemical reaction for MMP-3 in the basal layer and stratum spinosum (fig. 3). In the lamina propria we observed the constant presence of thick collagen bundles which ascended from the deep subepithelial to the loose chorion of the papillae so the difference between them disappeared. As they ascend, the collagen bundles ramified like a fern leaf (fig. 1, 2).

The collagen fibers delimited areas of granular tissue containing many proinflammatory cells, few multinucleate giant cells and numerous *de novo* capillaries (fig. 4, 5).

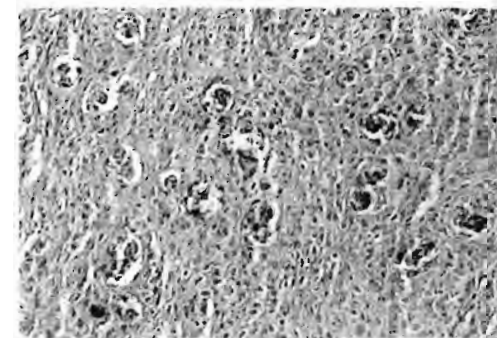


Fig. 5. Idiopathic gingival hypertrophy – Note the granular tissue with many *de novo* capillaries (HE, ob 20x)

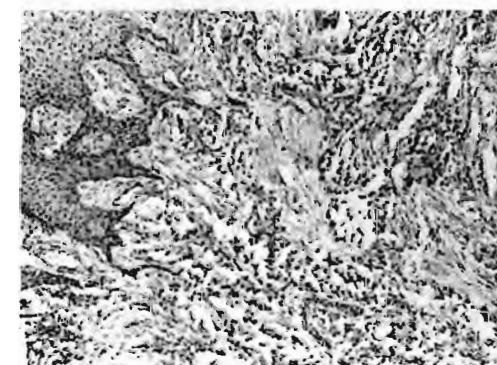


Fig. 7. Discrete positive reaction for MMP-3 in the connective tissue from the areas with fibrosis in idiopathic gingival hypertrophy (ob 10x)

Immunohistochemical reaction for vimentin displayed a small number of fibroblasts in the depth of collagen bundles and labels the cellular wall of the *de novo* capillaries (fig. 6). The bundles of connective tissue exhibited a faint and diffuse reaction for MMP-3. We also noted a positive reaction for MMP-3 in some endothelial cells from the lamina propria and inflammatory cells (fig. 7, 8). TIMP-2 had an increased and extended expression both in the keratinocytes from the profound epithelial layers, mainly in the areas of lamina propria rich in granular tissue (fig. 9) and some endothelial cells from the loose connective tissue

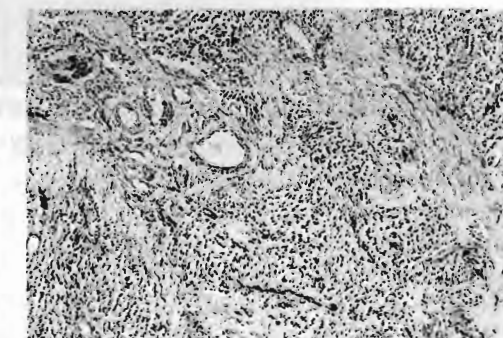


Fig. 6. Idiopathic gingival hypertrophy – Vimentin labels the fibroblasts from the areas with fibrosis and the endothelial cells including those from *de novo* capillaries (ob 40x)

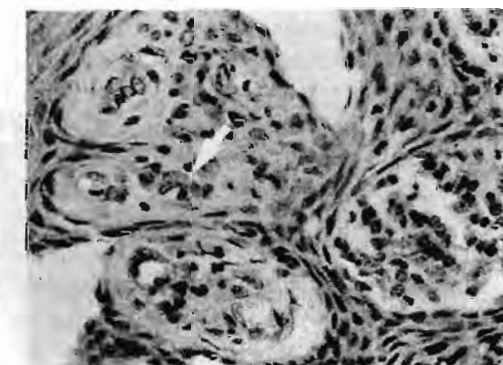


Fig. 8. Idiopathic gingival hypertrophy – Positive reaction for MMP-3 in the endothelial cells and some proinflammatory cells from the superficial layer of the lamina propria (ob 40x)



Fig. 9. Idiopathic gingival hypertrophy – Intense positive reaction for TIMP-2 deep in the epithelium (ob 4,5x)



Fig. 10. Idiopathic gingival hypertrophy – Note the positive reaction for TIMP-2 in the endothelial and proinflammatory cells from the superficial chorion of lamina propria (ob 40x)

of the superficial chorion (fig. 10).

DISCUSSION

Histological assessment showed that the morphological changes of the mucosa in idiopathic gingival hypertrophy are non-specific, characterized by an epithelial hypertrophy and thickening of the lamina propria due to an excessive deposition of connective tissue.

The same changes characterize also drug-induced fibrotic gingival hypertrophy or hereditary gingival fibromatosis (5,6,26). Although it is unanimously accepted that several drugs (immunosuppressive, anti-seizure drugs and calcium-channel-blockers) have gingival hyperplasia as a side-effect, pathogenic mechanisms involved in these changes are still incompletely known.

Independently of the etiological factor involved, changes of the mucosa refer both to the gingival epithelium and the lamina propria. Immunosuppressive drug-induced gingival overgrowth is associated with an epithelial hyperplasia that proves an increased proliferation activity in the deep layers (27). The increase of keratinocyte mitotic index involves different incompletely known mechanisms unleashed under

inflammatory conditions that could develop as a result of the overexpression of some cytokines and growth factors, such as the keratinocyte growth factor (27, 28, 29).

Our results showed an epithelial hypertrophy with the increase of the stratum spinosum (acanthosis) associated with acantholysis such as those described for drug-induced gingival overgrowth. Interestingly we noted a positive reaction for MMP-3 in the areas with acantholysis. MMP-3 (stromelysin-1) is a matrix metalloproteinase that acts on different substrates: proteoglycans, laminin, fibronectin, E-cadherins and non-fibrillar collagen, but is unable to cut fibrillar collagen (21). Another MMP, MMP-2 (gelatinase A) expresses in the epithelium of the inflamed gingival mucosa and is involved in keratinocyte migration, possibly through their detachment from the extracellular matrix or through the activation of other MMPs (30). It could be assumed that the loss of keratinocyte adhesiveness restricted to the areas of acantholysis is due to the overexpression of MMP-3 and, consequently, could determine a disturbance of the epithelial turnover.

The ability of regeneration of the gingival epithelium is compulsory in order to

maintain the homeostasis of the gingival mucosa as the continuous desquamation of the keratinocytes from the outer layer prevents bacterial colonization. A possible hypothesis for the increase of keratinocyte mitoses could be the need for compensation of lost keratinocytes.

Gingival mucosa assessed showed an excessive accumulation of collagen bundles with few fibroblasts and the constant presence of an inflammatory tissue with numerous *de novo* capillaries. The small number of vimentin-labeled fibroblasts discriminates between the idiopathic gingival hypertrophy and the fibrotic hyperplasia induced after the treatment with cyclosporine A when the number of fibroblasts is increased (14), but is similarly with that described for hereditary gingival fibromatosis (31).

Fibroblast heterogeneity and variation in the distribution of fibroblasts with different phenotypes have been suggested to contribute to drug-induced and inherited forms of gingival overgrowth (5,32). The presence of myofibroblasts in gingival overgrowth tissues has been reported (33, 34). Trackman et al. sustained that the accumulation of fibroblasts with an abnormal phenotype of proliferation and synthesis in the gingiva could be induced by an imbalance of cytokine action at this level (3). On the other hand, connective tissue turnover in gingival tissue is high and destruction of the extracellular matrix occurs as a result of elaboration of extracellular proteinases and by phagocytosis and intracellular destruction of extracellular matrix components by lysosomal enzymes (35). Thomason et al. showed that in the gingival overgrowth in patients with organ transplant medicated with cyclosporine is an apparent cessation of MMP-1 and MMP-3 production by many of the fibroblasts, supporting the hypothesis that perturbation of collagenase activity is responsible for the disturbance of the homeostatic balance (14). Our results pointed

out a discrete expression of MMP-3 in the fibrotic areas and also its presence in the endothelial cells of *de novo* capillaries and in some proinflammatory cells from the granular tissue. This expression could be related to the generation of new vessels because MMP-3 is involved in angiogenesis (22, 36).

The balance between production of MMPs and TIMPs represents a critical point to maintain the homeostasis of the extracellular matrix and the pathological breakdown of the extracellular matrix can be installed if there is excess of MMP activity in the tissue.

Our study showed a more intense expression of TIMP-2 compared to MMP-3 and this could be the cause of collagen storage, mainly because MMP-3 is not involved in fibrillar collagen breakdown and TIMP-1 and TIMP-2 inhibit the activity of a broad range of MMPs (19). Experimental evidences suggest that TIMP-2 is ten times more effective than TIMP-1 in inhibiting the activity of MMP-2, an enzyme that degrades the fibrillar collagen.

Recent studies revealed that TIMPs may have additional functions to those of MMP inhibition such as inducing, at least under some circumstances, VEGF expression and promoting angiogenesis (25). This action could be the explanation for the great number of *de novo* capillaries noted in the sections assessed. Many researchers agree that gingival hypertrophy is characterized by a certain grade of inflammation, independently of the etiological factor, as a result of the simultaneous presence of the bacterial plaque. The level of inflammation seems to differ according to the etiological factor. Thus, this is low in inherited gingival fibromatosis, suggesting that local etiological factors have a decreased pathogenic role, meanwhile in fibrotic gingival hyperplasia it depends on the medication (32). Cyclosporine A induced gingival overgrowth is significantly more

inflamed and less fibrotic than phenytoin or nifedipine-induced gingival overgrowth (3).

Gingival fibrotic mucosa assessment revealed an important granular tissue despite the absence of a significant bacterial plaque as an etiological factor for the gingival hypertrophy. Probably the connective tissue deposition is due to an increased susceptibility for the presence of pathogens which induce a disproportionate inflammatory reaction even in case of idiopathic gingival hypertrophy.

CONCLUSIONS

Idiopathic gingival hypertrophy is associated with connective tissue deposition and

an intense inflammatory reaction that could be determined by an increased sensibility to microorganisms even in the absence of a clinically detectable bacterial plaque.

MMP-3 and TIMP-2 expression in the epithelium and connective tissue suggests that the cooperation between keratinocytes, fibroblasts and inflammatory cells could have a contribution to this gingival overgrowth. But MMP-3 and TIMP-2 could also be involved in other biological events in gingival hypertrophy besides their important roles in collagen deposition, like their involvement in the epithelial turnover and angiogenesis.

REFERENCES

- Mariotti A. Dental plaque induced gingival diseases. *Ann Periodontol* 1999; 4: 7-17.
- Clocheret K, Dekeyser C, Carels C, Willems G. Idiopathic gingival hyperplasia and orthodontic treatment case report. *J Orthodontics* 2003; 30 (1): 13-19.
- Trackman PC, Kantarci A. Connective tissue metabolism and gingival overgrowth. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15(3): 165-175.
- *** www.maxillofacialcenter.com
- Hassell TM, Hefti AF. Drug-induced gingival overgrowth: old problem, new problem. *Crit Rev Oral Biol Med* 1991; 2 (1): 103-107.
- Marshall RI, Bartold PM. A clinical review of drug-induced gingival overgrowths. *Austr Dent J* 1999; 44: 219-232.
- Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Risk factors for drug induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 2000; 27 (4): 217-223.
- Morton RS. Regulation of gingival fibroblast interleukin-6 secretion by cyclosporine A. *J Periodontol* 1999; 70 (12): 1464-1471.
- Uzel MI, Kantarci A, Hong HH et al. Connective tissue growth factor in drug-induced gingival overgrowth. *J Periodontol* 2001; 72 (7): 921-931.
- Tuter G, Serdar MA, Yalim M, Gurhan IS, Balos K. Evaluation of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in gingival fibroblasts of cyclosporine A treated patients. *J Periodontol* 2002; 73 (11): 1273-1278.
- Kato T, Okahashi N, Kawai S, Inaba H, Morisaki I, Amano A. Impaired degradation of matrix collagen in human gingival fibroblasts by the antiepileptic drug phenytoin. *J Periodontol* 2005; 76 (6): 941-950.
- Heng ECK, Huang Y, Black SA, Trackman PC. CCN2, Connective Tissue Growth Factor stimulates collagen deposition by gingival fibroblasts via $\alpha 3$ and $\alpha 6$ and $\beta 1$ integrins. *J Cell Biochem* 2006; 98 (2): 409-420.
- Kantarci A, Black SA, Xydias CE et al. Epithelial and connective tissue cell CTGF/CCN2 expression in gingival fibrosis. *J Pathol* 2006; 210 (1): 59-66.
- Thomason JM, Sloan P, Seymour RA. Immunolocalization of collagenase (MMP-1) and stromelysin (MMP-3) in the gingival tissues of organ transplant patients medicated with cyclosporine. *J Clin Periodontol* 1998; 25 (7): 554-560.
- Leivonen SK, Chantry A, Hakkinen L, Han J, Kahari VM. Smad3 mediates transforming growth factor-beta-induced collagenase-3 (matrix metalloproteinase-13) expression in human gingival fibroblasts. Evidence for cross-talk between Smad3 and p38 signaling pathways. *J Biol Chem* 2002; 277: 46338-46346.
- Coletta R, Graner E. Hereditary gingival fibromatosis: a systematic review. *J Periodontol* 2006; 77 (5): 753-764.
- Stewart D, Javadi M, Chambers M, Gunsolly C, Gorski G, Borghaei RC. Interleukin-4 inhibition of interleukin-1-induced expression of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) is independent of lipoxygenase and PPAR α activation in human gingival fibroblasts. *BMC Mol Biol* 2007; 8: 12.
- DeAngelo S, Murphy J, Claman L, Kalmar J, Leblebicioglu B. Hereditary gingival fibromatosis: a review. *Compendium* 2007; 28 (3): 138-144.
- Stamenkovic I. Extracellular matrix remodeling: the role of matrix metalloproteinases. *J Pathol* 2003; 200: 448-464.
- Rawlings ND, Barrett AJ. Evolutionary families of metalloproteinases. *Methods Enzymol* 1995; 248: 183-228.
- Nagase H, Woessner JF. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274: 21491-21494.
- Stamenkovic I. Matrix metalloproteinases in tumor invasion and metastasis. *Cancer Biol* 2000; 10: 415-433.
- Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol* 1993; 64: 474-484.
- De Souza AP, Line SRP. The biology of matrix metalloproteinases. *Rev FOB* 2002; 10 (1): 1-6.
- Gomez DE, Alonso DF, Yoshiji H, Thorgeirsson UP. Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur J Cell Biol* 1997; 74: 111-122.
- Ayanoglu CM, Lesty C. Cyclosporine A-induced gingival overgrowth in the rat: a histological, ultrastructural and histomorphometric evaluation. *J Periodontol Res* 1999; 34: 7-15.
- Nurmenniemi PK, Pernu HE, Knuuttila ML. Mitotic activity of keratinocytes in nifedipine- and immunosuppressive medication-induced gingival overgrowth. *J Periodontol* 2001; 72: 167-173.
- Swarga JD, Mohamed HP, Irwin O. Upregulation of keratinocyte growth factor in cyclosporin A-induced gingival overgrowth. *J Periodontol* 2001; 72: 745-752.
- Bulut S, Uslu H, Ozdemir BH, Bulut OE. Analysis of proliferative activity in oral gingival epithelium in immunosuppressive medication induced gingival overgrowth. *Head Face Med* 2006; 2: 13.
- Makela M, Salo T, Uitto VJ, Larjava H. Matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) of the oral cavity: cellular origin and relationship to periodontal status. *J Dent Res* 1994; 73: 1397-1406.
- Uzel MI, Casavechia P, Kantarci A, Gallagher G, Trackman PC, Van Dyke TE. Fibrosis levels in hereditary gingival fibromatosis. <http://iadr.confex.com/iadr/2002SanDiego>.
- Pagliarini A, Strabellini G, Carinci F, Calura G, Tognon M, Evangelisti R. Heterogeneity of fibroblasts derived from human free and attached gingiva. Glycosaminoglycan synthesis and effects of phenytoin (PHT) treatment. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 72-77.
- Powell DW, Mifflin RC, Valentich JD, Crowe SE, Saada JI, West AB. Myofibroblasts. I. Paracrine cells important in health and disease. *Am J Physiol* 1999; 277: C1-C9.
- Bitu CC, Sobral LM, Kellermann MG et al. Heterogeneous presence of myofibroblasts in hereditary gingival fibromatosis. *J Clin Periodontol* 2006; 33 (6): 393-400.
- McCulloch CA, Knowles GC. Deficiencies in collagen phagocytosis by human fibroblasts in vitro: a mechanism for fibrosis? *J Cell Physiol* 1993; 155: 461-471.
- Jin X, Yagi M, Akiyama N et al. Matriptase activates stromelysin (MMP-3) and promotes tumor growth and angiogenesis. *Cancer Sci* 2006; 97(12):1327-1334.

PACIENTUL - MARKER DE EȘEC AL EVOLUȚIEI POSTOPERATORII ÎN CHIRURGIA DENTO-ALVEOLARĂ

Rodica Fanea¹, Maria Voroneanu²

Universitatea Petre Andrei Iași

1. Facultatea de Medicină Dentară Apollonia

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină Dentară

2. Disciplina de Anesteziologie, sedare și urgență medicală în medicina dentară

PATIENT - MARKER OF FAILURE OF POST-OPERATORY PROGRESS IN DENTO-ALVEOLAR SURGERY (Abstract): Numerous studies have addressed the issue of post-operative development, and nonetheless remains an question still open: "Why only certain patients install "postoperative disease". Another question that must take into consideration concerns the following issue: "Is the post-operative disease a natural predictable, evolution, an iatrogenia or a case of malpraxis?" To establish the boundary between these definitions is essential to identify the factors that compete in emerging postsurgery disease: Evolution natural, predictable, up to a threshold, dependent or not the presence of risk factors? Iatrogenia caused by ignorance of the risk factors? Malpraxis produced by ignoring risk factors? We thought as logical and essential step identifying specific percentages of factors determining the involvement of patient in installation of specific postsurgery manifestations. **Key words:** FAILURE IN ORAL SURGERY, POST-OPERATORY PROGRESS, PATIENT-MARKER OF FAILURE

Numeroase studii (1,2,3) au abordat problematica evoluției post-operatorii și cu toate acestea rămâne deschisă în continuare o întrebare: „de ce numai anumiți pacienți instalează „boala post-operatorie” în condițiile respectării indicațiilor operatorii, ale regulilor de aseptie și antisepsie, ale unor tehnici corecte intraoperatorii și de îngrijiri ulterioare. ? O altă întrebare pe care trebuie să o luăm în considerație se referă la următorul aspect: *este boala post-operatorie o evoluție firească, predictibilă, o iatrogenie sau un caz de malpraxis ?*

Pentru a putea stabili granița dintre aceste definiții considerăm esențială identificarea factorilor care concură la instalarea bolii postoperatorii:

- Evoluție firească, predictibilă, până la un prag, dependentă sau nu de prezența

unor factori de risc ?

- Iatrogenie produsă de necunoașterea factorilor de risc ?

- Malpraxis produs de ignorarea factorilor de risc ?

Considerăm astfel ca prim pas, logic și esențial, stabilirea procentelor implicării factorilor specifici – pacient în instalarea bolii postoperatorii.

Datorită aspectelor complexe pe care le ridică complicațiile consecutive intervențiilor de chirurgie orală (3,4), mai exact manifestările de tip “boală postoperatorie”, considerăm ca oportună o sistematizare proprie (bazată pe experiența noastră la nivelul cazuisticii abordate) a fenomenului cunoscut sub denumirea de BOALĂ POSTOPERATORIE.

Astfel manifestările postoperatorii CARE REMIT ÎN PRIMELE 24 DE ORE după

intervenția chirurgicală, fără să perturbe ritmul de viață al pacientului și care nu necesită metode specifice de tratament le-am denumit generic: EVOLUȚIE POST-OPERATORIE FIREASCĂ (durere și edem ușor).

Manifestările postoperatorii CARE NU DISPAR ÎN INTERVALUL 48-72 DE ORE, care afectează pacientul atât fizic cât și psihic și care necesită metode specifice de tratament le-am denumit generic: BOALĂ POST-OPERATORIE de facto – edem, durere, trismus, inflamație

Manifestările postoperatorii CARE NU CEDEAZĂ DUPĂ INTERVALUL 48-72 DE ORE chiar în prezența unor metode specifice de tratament, care pot afecta semnificativ pacientul, unele necesitând reintervenția și uneori rezolvarea lor chiar în condiții de spitalizare le-am denumit generic: COMPLICAȚII POSTOPERATORII – alveolita, hemoragia, supurația, lezarea de nerv (cu parestezie/paralizie). Minimalizarea importanței evaluării preoperatorii complete a pacientului, un raționament eronat în indicație, o tehnică chirurgicală greșit aleasă sau efectuată, supravegherea incompetentă, arată condiționarea directă a riscului compromiterii evoluției postoperatorii. Doleanța de matematizare a riscului unui curs postoperator nefiresc este îngreunată de multitudinea de factori care trebuie luați în considerație (2,4).

Considerăm că două sunt cauzele pre-dispozante ale bolii postoperatorii:

- *Terenul* pe care urmează să se intervină deoarece dacă sunt ignorate particularitățile reactive ale pacientului respectiv, actul operator poate aduce mai multe dezavantaje decât beneficii.

- *Intervențiile traumatice* însoțite de distrucție tisulară importantă, intervențiile brutale, de lungă durată și mai ales o anestezie imperfectă – sunt factori care determină importante tulburări umorale (5,6,7).

MATERIAL ȘI METODĂ

În scopul atingerii obiectivelor propuse spre evaluarea clinică a implicării pacientului care se adresează pentru intervenții de chirurgie orală ambulatorie ca marker modulator al evoluției postoperatorii, mai exact al bolii postoperatorii de facto, ne-am organizat cercetarea pe un eșantion reprezentat de 656 de pacienți, selectați aleatoriu, în raport cu adresabilitatea lor, în perioada 1.12.2006 - 1.05.2008 pentru probleme de chirurgie orală în Clinica de Chirurgie Orală și Maxilo-Facială – Ambulator din cadrul Facultății de Medicină Dentară a Universității de Medicină și Farmacie “Gr.T. Popa” Iași.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Pentru evaluarea riscului declanșării bolii postoperatorii la nivelul fiecărui pacient și pentru colectarea în amănunt a tuturor indicilor cu relevanță în studiul conceput de noi, am proiectat un CHESTIONAR DE IDENTIFICARE ȘI EVALUARE A RISCULUI BOLII POST-OPERATORII.

Prelucrarea statistică informatizată a tuturor datelor colectate de la pacienții cu-prinși în studiul nostru ne-au ajutat la realizarea obiectivelor propuse în cercetare și anume STABILIREA INCIDENTEI FACTORILOR specifici PACIENTULUI PREDICTIVI AI BOLII POST-OPERATORII. Plecând de la aceste considerații, cercetarea noastră a urmărit studierea implicării și stabilirea corelațiilor cu incidența manifestărilor postoperatorii a următorilor indici: sex, vârstă, mediul de proveniență, afecțiunile preexistente, profilul psihologic, starea de sănătate dento-parodontală.

În urma analizei bazei de date create pe lotul de 656 pacienți, în funcție de manoperele de chirurgie orală am identificat tabloul evoluției postoperatorii:

- Evoluție firească - 52,86%
- Boală postoperatorie de facto - 45,87%

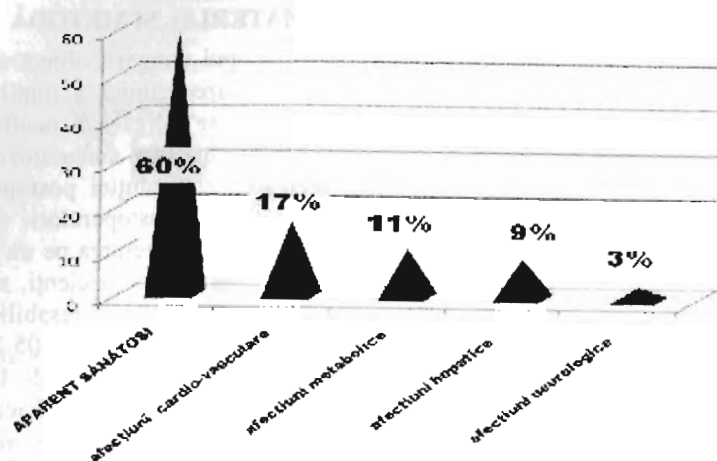


Fig. 1. Distribuția pacienților funcție de starea generală

• Complicații postoperatorii - 1,26%
 Repartiția în raport cu SEXUL pacientului a fost: femei - 38%, bărbați - 62%.

Repartiția în raport cu VÂRSTA pacientului a fost următoarea: grupa de vârstă 18-30 de ani - 29%, grupa de vârstă 31-50 de ani - 51%, grupa de vârstă 51-70 de ani - 20%.

Repartiția în raport cu indicele MEDIUL de PROVENIENȚĂ al pacientului: 44% din pacienți au fost din mediul urban, 56% din pacienți au fost din mediul rural.

Repartiția în raport cu indicele DIAGNOSTICUL DE STARE GENERALĂ al pacientului a fost (fig. 1): aparent sănătoși - 60%, afecțiuni cardio-vasculare - 17%,

afecțiuni metabolice - 11%, afecțiuni hepatice - 9%, afecțiuni neurologice - 3%.

Repartiția în raport cu PROFILUL PSIHOLÓGIC și cu SCORUL ANXIETĂȚII DENTARE al pacientului a fost (fig. 2): CALM (DAS = 1) - 15%, NELINIȘTIT (DAS = 2) - 18%, MODERAT ANXIOS (DAS = 3) - 40%, PUTERNIC ANXIOS (DAS = 4) - 27%.

Repartiția în funcție de STAREA DE SĂNĂTATE DENTO-PARODONTALĂ a fost următoarea: Stare de sănătate dento-parodontală SATISFĂCĂTOARE - 30%, Stare de sănătate dento-parodontală DEFICITARĂ - 33%, Stare de sănătate dento-parodontală PRECARĂ - 37%.

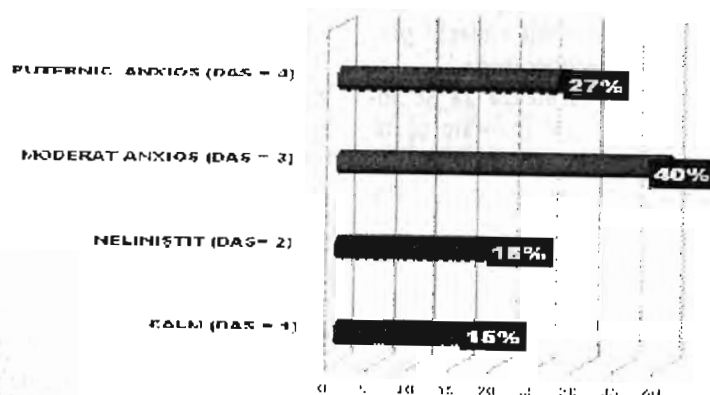


Fig. 2. Scorul anxietății dentare

CONCLUZII

În declanșarea bolii postoperatorii participă doi factori majori: pacientul și intervenția chirurgicală. Etiologia multifactorială a bolii postoperatorii și lipsa unor studii clinice pluridirecționale au făcut ca până în prezent să nu se poată preciza participarea superioară a unuia dintre cei doi factori majori comparativ cu celălalt. Intenția cercetărilor noastre, fără pretenție de premieră (motivată și de lipsa citărilor în literatură), a fost aceea de a stabili „culpa” fiecărui indice care conferă pacientului abordat chirurgical statutul de marker de eșec al evoluției postoperatorii. Valorile obținute prin aplicarea funcțiilor matematice pe lotul uman cuprins în cercetarea noastră ne-au demonstrat existența unor corelații între indicii studiați și incidența bolii postoperatorii de facto. Aceste valori conferă valoare de predicție variabilelor studiate. Considerăm însă, că pentru a putea elabora o serie de concluzii în intenția formulării ulterioare a unui abord chirurgical corect al pacientului, viabil practic, demonstrarea predicției este insuficientă. Rezultatele obținute însă ne-au relevat o serie de factori care trebuie luați în considerație fiind direct implicați în instalarea bolii postoperatorii de facto.

BIBLIOGRAFIE

1. Barden J, Edwards JE. Pain and analgesic response after third molar extraction and other postsurgical pain. *Pain* 2004; 107 (1-2): 86-90.
2. Fonseca RJ, Frost DE, Hersh EV. Oral and maxillofacial surgery: anaesthesia/dentoalveolar surgery/office management. *Dent Update* 2002; 29: 88-94.
3. García B, Penarrocha M. Pain and swelling after periapical surgery related to oral hygiene and smoking. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104: 271-276.
4. Budacu C. *Implicațiile bolii postoperatorii în chirurgia dento-alveolară*. Teză doctorat. U.M.F. „Gr.T.Popa” Iași, 2008.
5. Kwon PH, Laskin DM. *Clinician's Manual of Oral and Maxillofacial Surgery*. 3rd ed. Illinois: Quintessence Publishing Comp. Inc., 2001.
6. *** American Dental Association. Council on Community Health, Hospital Institution and Medical Affairs. *Oral Health Care Guidelines*. Chicago: American Dental Association, 1989, 1-13.
7. *** American Dental Association Council. *Guidelines for Teaching the Comprehensive Control of Pain and Anxiety in Dentistry*. Chicago: American Dental Association, 2003.
8. *** B.A.O.M.S. *Pilot Clinical Guidelines. Dento-alveolar Surgery*. I. London, 1994.

Analiza datelor colectate cu ajutorul chestionarului propriu de la nivelul pacienților care au reclamat acuze postoperatorii de tip BOALĂ POSTOPERATORIE de facto ne-a relevat următoarele aspecte:

- 62% dintre pacienți erau de sex masculin
- 51% dintre pacienți se încadrau în grupa de vârstă 31-50 de ani
- 56% dintre pacienți proveneau din mediul rural
- 60% dintre pacienți erau aparent sănătoși
- 67% dintre pacienți se încadrau în categoria pacienților cu un profil psihologic de tip impresionabil, anxios (DAS-3, DAS-4)
- 37% dintre pacienți au demonstrat o stare precară de sănătate orală

Distribuția mediilor statistice obținute în urma studiului informatic conferă indicilor studiați valoare de predicție în instalarea bolii postoperatorii de facto.

Am putea astfel afirma că „portretul robot” al pacientului candidat ideal în declanșarea bolii postoperatorii arată astfel: bărbat, tânăr, din mediul rural, aparent sănătos, cu un grad ridicat de iritabilitate în arealul chirurgical și cu o stare precară de sănătate orală.

ASPECTE ALE COMPORTAMENTULUI BIOLOGIC AL MATERIALULUI SILICONIC RUBBER RS 330T-RTV

E. Gheban, Norina Consuela Forna

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină Dentară

Departamentul de Proteze mobile și Tehnologia protezelor dentare

ASPECTS OF THE BIOLOGICAL BEHAVIOUR OF THE RUBBER RS 330T-RTV SILICON MATERIAL (Abstract): The resorption and atrophy of the prosthodontic prosthetic field via the mobile restorations made of flexible acrylate, constitutes a controversial problem in the specialty literature, determining the interest of the clinicians with regard to the counter-attacking or improving this process inherent to the indentation evolution. The study aims at analyzing the biological behavior of the silicon type RUBBER RS 330T-RTV, a material often used in the creation of the maxilo-facial prosthetics. The method proposed by us has the object of lining the prosthetics made of flexible acrylic type Valplast with this type of silicon. The practical aspects have been forwarded by the biocompatibility studies, applied to the silicon test-tubs, made in the dental technique laboratory, or to the hypodermic implants at the rodent laboratory animals. At the macroscopic examination it can be observed that the silicon fragment maintains it's almost parallelepiped form. The microscopic exam reveals structural mending phenomena, initially mainly the lymphohistocyte cells, and then mainly the fibrous cells. Biocompatibility aspects certifiable at the RUBBER RS 330T-RTV silicon material are fully according to the biocompatibility notions afferent to the silicon materials. **Key words:** BIOCOMPATIBILITY, FLEXIBLE ACRYLATE, SILICONIC BIOMATERIALS, RESORPTION

Resorbția și atrofia câmpului protetic protezat prin intermediul restaurărilor mobile din acrilat flexibil, constituie o problemă controversată în literatura de specialitate, suscitând interesul clinicienilor în vederea contracarării sau ameliorării acestui proces inerent evoluției edentației (1,2). În egală măsură este cunoscut faptul că aspectele de căptușire ale acestor tipuri de protezări comportă dificultăți ale finalității tehnologice, prezentul studiu impunându-se ca o necesitate practică (3,4).

Studiul vizează analiza comportamentului biologic a siliconului de tip RUBBER RS 330T-RTV, material folosit frecvent în realizarea protezelor maxilo-faciale pe suport de metacrilat de metil; metoda propusă de noi are ca scop căptușirea prote-

zelor din acrilat flexibil tip Valplast cu acest tip de silicon (5). Aspectele practice au fost prefațate de studii de biocompatibilitate, aplicate epruvetelor de silicon, realizate în laboratorul de tehnică dentară, sau practicându-se implanturi subcutanate la animale de laborator.

MATERIAL ȘI METODĂ

Realizarea epruvetelor din silicon de tip RUBBER RS 330T-RTV, au fost confecționate în laboratorul de tehnică dentară a Clinicii Universitare de Chirurgie Maxilo-Faciale din Timișoara, trecând prin etapele clasice de laborator, având următoarele dimensiuni: grosime 0,5 cm, lungime 10 cm, lățime 2 cm. Succesiunea de etape de realizare a epruvetelor a fost conformă urmă-



Fig. 1. Pregătirea machetelor epruvetelor în vederea ambalării



Fig. 2. Imaginea epruvetelor de silicon de tip RUBBER RS 330T-RTV

torului algoritmul: realizarea machetei din ceară roz calibrată, ambalarea machetelor din ceara (fig. 1), pregătirea tiparului și izolarea acestuia cu Isoplast Ip, pregătirea siliconului de tip RUBBER RS 330T-RTV în vedere stupuirii acestuia în tipar, stupuirea siliconului în tipar, presarea materialului siliconat, după ambalare în chiveta de laborator, cu ajutorul unei prese hidraulice, dezambalarea epruvetelor din chiveta de laborator după 24 de ore necesare efectuării timpului de priză a materialului siliconat, obținerea epruvetelor de silicon de tip RUBBER RS 330T-RTV (fig. 2).

Investigațiile morfoclinice au fost efectuate pe 4 iepuri (*Lepus eueropaeus*), animale convenționale în vârstă de 3 luni la data debutului experimentării, utilizându-se pentru implant fragmente de silicon RUBBER RS 330T-RTV de formă paralelipipedică, cu dimensiunile de 10/7/2 mm.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Examinarea histologică a fragmentelor tisulare cu implant de silicon RUBBER RS 330T-RTV, prelucrate prin tehnici de histopatologie uzuale, evidențiază dinamica unor procese patologice inițial distructiv

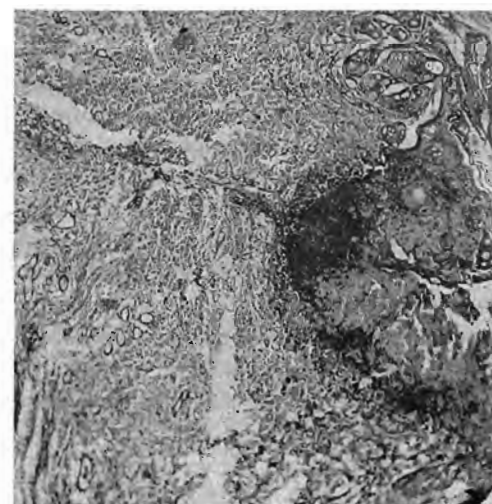


Fig. 3. Aspecte ale infiltrației hemoragice, cu insule de exsudat leucocitar, la 72 ore de la implantarea fragmentului silionic

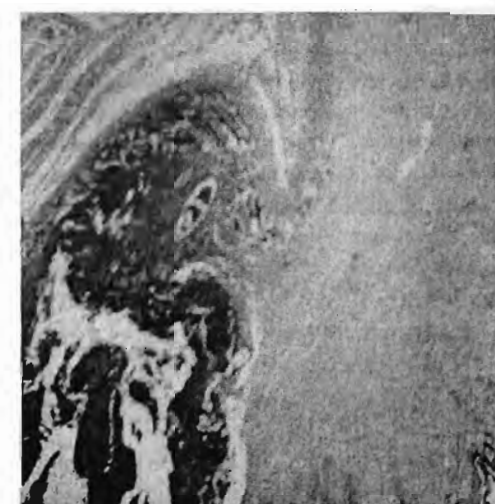


Fig. 4. Imaginea exsudatului predominant leucocitar la capetele fragmentului silionic

- acute, apoi reparatorii.

La toate fragmentele tisulare prelucrate histologic, în momentul secționării, implantul de silicon este deblocat din secțiune, în locul lui apărând, la examinarea microscopică, o cavitate vidă.

La 72 ore după implantare, în zona limitrofă implantului se observă mai ales infiltrații hemoragice, cu insule de exsudat leucocitar (fig. 3). La capetele implantului, în zona dermică profundă, apare un exsudat predominant leucocitar pe cale de sechestrare față de țesuturile limitrofe mai puțin modificate (fig. 4).

„Peretele” cavității implantului este alcătuit, de la interior spre exterior, dintr-o zonă de exudație eritrocitar-neutrofilică, o bandă de țesut conjunctiv pseudofasciculat și mușchiul pielos, în care fibrele musculare apar fragmentate și cu modificări necrotice.

În zona externă a „peretelui” cavității încep fenomene reparatorii traduse prin constituirea unui țesut conjunctiv fibro-celular, relativ bine vascularizat și cu zone difuze de infiltrație hemoragică (fig. 5). La cazurile E II și E III (iepure eutanasiate la 7 și respectiv 10 zile) fenomenele reparatorii sunt mai bine marcate.

Fibrele musculare ale pielosului prezintă fenomene intense de moarte celulară, iar zona externă a „peretelui” cavității manifestă fenomene de fibrozare mai accentuată. Banda celulară internă se condensează, celulele musculare ale pielosului se necrozează și dispar, iar zona externă de scleroză se extinde.

La examinarea cu rezoluție mare a zonei celulare interne se observă dispariția eritrocitelor din exsudatul inițial și predominanța unei hiperplazii limfohistiocitare.

În zona de scleroză externă se observă un aspect de fond predominant fibrilar, cu țesut conjunctiv neorientat și vase de neoformație.

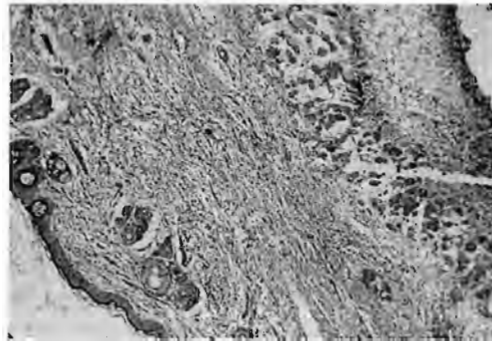


Fig. 5. Aspecte ale fenomenelor reparatorii circumscrise fragmentului siliconic

În zonele cu modificări cronice, infiltrațiile hemoragice sunt înlocuite cu depuneri cholesterinice cu aspect refringent.

La cazul E IV (iepurele eutanasiate la 14 zile după implantare), care prezenta la examinarea macroscopică un abces limitrof zonei implantului, la examinarea microscopică se observă o zonă de atingere a implantului cu abcesul limitrof.

Abcesul prezintă un perete fibros și un conținut cu fibre musculare necrozate și țesut de granulație. Cavitățile implantului este delimitată cu o zonă celulară amorfă, resturi necrozate ale mușchiului pielos și o dezvoltată reacție fibroasă, parțial infiltrată hemoragic.

La examinarea cu obiective mari fibrele musculare striate ale mușchiului pielos prezintă secțiuni transversale amorse și cu aspect intens hematoxilinic. Zona necrozată este invadată de țesut conjunctiv de reparație.

La cazul E IV modificările tisulare locale se finalizează cu o reacție fibroasă excesivă care sechestrează net implantul (cavitățile implantului) de țesutul limitrof. Rezultatele histologice certifică caracterul de biocompatibilitate a tipului de silicon testat, acesta fiind utilizat pentru prima dată ca și material de căptușire a protezelor flexibile, element de noutate cu profund impact în prevenirea proceselor de resorbție și atrofie a cimpului protetic edentat parțial întins.

CONCLUZII

1. Aspectele de biocompatibilitate constatate la materialul siliconic RUBBER RS 330T-RTV sunt în deplin acord cu noțiunile de biocompatibilitate aferente materialelor siliconice, demonstrate prin aplicarea fragmentelor realizate din acest tip de silicon subcutanat, la animale de experiență, în vederea determinării unei eventuale nocivități tisulare a materialului testat, ținând cont de faptul că aplicația clinică presupune un contact direct cu mucoasa orală pe timp îndelungat.

2. Investigațiile morfo-clinice, macroscopice și histopatologice conduc la identificarea următoarelor aspecte caracteristice:

a. Materialul luat în studiu este neresorbabil și foarte rezistent inclusiv la reacții chimice cu efect coroziv important (acetona, benzenul).

b. Exista o corelație certă între rezistența la acțiune a factorilor fizico-chimici și absența unor fenomene de continuitate structurală între implant și țesutul conjunctiv subcutanat; lipsa completă de ancorare în țesutul de suport, benefică în cazul protezei dentare, a fost demonstrată prin detașarea fragmentului de silicon, la toate probele, în timpul prelucrării histologice.

c. Examinarea morfo-clinică a zonei intervenției chirurgicale nu relevă decât

deformări cutanate superficiale și nespecifice, asociate la cazul E IV cu un microabces consecutiv întreținerii convenționale a animalelor de experiență.

d. Implantul de silicon își păstrează forma paralelipipedică, până la 14 zile, când apare deformat (rotunjit) de hiperplazia fibroasă periferică.

e. La toate fragmentele tisulare examinate la microscop, în locul implantului silicinat se observă o cavitate de mărime variabilă, goală sau cu resturi de exsudat leucocitar, din fazele imediat postoperatorii.

f. În faza acută-subacută a modificărilor tisulare locale, „peretele” cavității implantului, de fapt rectia tisulară perifocală, constă în exudație eritrocitară, apoi eritrocitar-leucocitară, leziuni asociate unor iritații locale nespecifice.

g. Progresiv, la cazurile E II și E III, se derulează fenomenele structurale reparatorii, inițial predominant celulare limfohistiocitare, apoi predominant fibroase.

h. Considerăm utilizarea siliconului RUBBER RS 330T-RTV ca suport extern al protezelor dentare oportună din punct de vedere morfostructural pe baza instalării relativ precoce a fenomenelor reparatorii tisulare și, mai ales, prin disjuncția netă între implant și țesutul limitrof chiar din primele momente ale derulării modificărilor structurale locale.

BIBLIOGRAFIE

1. Forna N, Burlui V. *Clinical Guidelines and Principles in the Therapy of Partial Extended Edentation*. Iași: Ed. Apollonia, 2001, 470-477.
2. Forna N. *Evaluarea stării de sănătate afectate prin edentație*. Iași: Ed. Demiurg, 2007, 25-26.
3. Forna N, Antohe M. *Reabilitarea pierderilor de substanță*. Iași: Ed. Demiurg, 2007, 180-186.
4. Dhuru V. *Contemporary Dental Materials*. Oxford: Oxford University Press, 2004.
5. Zeigler JM, Gordon Fearon FW. *Silicon-based Polymer Science. A Comprehensive Resource*. Washington DC: American Chemical Society, 1990.

EFFECTUL ANTISTRES AL TOTALULUI SAPONIZIDIC EXTRAS DIN RĂDĂCINILE DE *ARALIA MANDSHURICA* CULTIVATE ÎN MOLDOVA

Cătălina Elena Lupușoru¹, M. Zagnat², Cristina Mihaela Ghiciuc¹,R. Lupușoru¹, Ursula Stănescu³, Em. Grigorescu³

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1. Disciplina de Farmacologie-Algeziologie

Facultatea de Bioinginerie Medicală

2. Disciplina de Substanțe bioactive

Facultatea de Farmacie

3. Disciplina de Farmacognozie

THE ANTISTRESS EFFECT OF THE SAPONINIC SUMM EXTRACTED FROM ROOTS OF *ARALIA MANDSHURICA* CULTIVATED IN MOLDAVIA (Abstract): The effects of the saponinic summ extracted from roots of *Aralia mandshurica* have been studied in experimentally animals exposed to stress. **Material and methods:** The experiment was carried out on 4 groups of animals divided into 24 lots of 12 white rats each with experimentally induced chronic inflammation or/and exposed to stress induced by exposure to continuous dark or light. The drugs (Levamisole (LVM) (10mg/kg bw/day), Indometacin (IND) (1.42 mg/kg bw/day), Extract of the roots of *Aralia mandshurica* (SAR) (26,25 mg/kg bw/day) and saline solution (0.5 mL/100g bw/day) were administered orally for 14 days, in unique daily dose. Blood samples were taken from rats' retroorbital plexus before the beginning of the treatment protocol (M₀) and at the finish of the treatment (M₁) in order to assay differential cell count, peripheral neutrophils activity (NBT test) and serum complement activity. **Results:** The SAR extracts exert influence on immunity defence cellular's components without influence on humoral effects, no matter of experimentally conditions. They determined decreasing of the percentage of the neutrophils in peripheral blood (at the lower levels than Indometacin (IND)). **Conclusion:** The experimental results demonstrated immunomodulatory effect of this saponine extract. **Key words:** SAPONINS, *ARALIA MANDSHURICA*, IMMUNOMODULATOR

Aralia mandshurica Rupr et Maxim. (sin. *Aralia elata*), răspândită spontan doar în Extremul Orient, a fost aclimatizată cu succes în Moldova. Experimentele anterioare pe animale de laborator au demonstrat că saponinele din rădăcini (SAR) prezintă proprietăți antistres-adaptogene, antiinflamatorii precum și un bun efect antioxidant (1,2,3). Această lucrare urmărește evaluarea efectelor asupra sistemului imun ale acestor saponine la șobolanii cu inflamație cronică indusă experimental sau/și expuși stresului

prin menținerea la întuneric, respectiv lumină continuă timp de 14 zile.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au folosit 36 de loturi de câte 12 șobolani albi în greutate de 160–180 g, cu reparție uniformă pe sexe, proveniți de la Institutul de Igienă și Sănătate Publică – Iași, tratați conform următoarei scheme:

Loturile tratate cu ser fiziologic (0,5 mL/100 g/zi) au fost: L1 (SF), L2 (SFp), L3 (SFî), L4 (SFpî), L5 (SFI), L6 (SFpl)

Loturile tratate cu *Levamisol* (10 mg/kg/zi): L7 (LVM), L8 (LVMp), L9 (LVMî), L10 (LVMpî), L11 (LVMI), L12 (LVMpl)

Loturile tratate cu *Indometacin* (1,42 mg/kg/zi): L13 (IND), L14 (INDp), L15 (INDî), L16 (INDpî), L17 (INDI), L18 (INDpl)

Loturile tratate cu Saponine din rădăcină de *Aralia mandshurica* (26,25 mg/kg/zi): L19 (SAR), L20 (SARp), L21 (SARî), L22 (SARpî), L23 (SARI), L24 (SARpl)

Substanțele au fost administrate timp de 14 zile, pe cale orală, în doză unică zilnică, reprezentând 1/20 din DL₅₀ la saponinele testate SAR. Loturile notate cu „î” au fost menținute la întuneric continuu timp de 14 zile, iar cele notate cu „l” au fost menținute la lumină continuă timp de 14 zile. Înainte de aplicarea schemei de tratament (M₀) și la sfârșitul tratamentului (M₁) s-a recoltat sânge din plexul retroorbital pentru determinarea formulei leucocitare, capacității de fagocitoză a PMN (Polimorfonucleare neutrofile) din sângele periferic (test NBT (Nitro Blue Tetrazolium)) și activității complementului seric (tehnica Hartman-Brecy) (4).

În a 7-a zi a tratamentului, la animalele din loturile notate cu „p” s-a practicat testul granulomului. După 15 zile de tratament,

la aceste animale, s-au scos aseptice peletele. Înaintea aplicării schemei de tratament (M₀) și în a 15-a zi a experimentului (M₁) s-a recoltat sânge din plexul retroorbital.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

1. Determinarea formulei leucocitare

1.1. Polimorfonucleare neutrofile (PMN) (fig. 1). Administrarea de SAR nu a determinat o modificare semnificativă statistic a procentului PMN din sângele periferic la animalele fără granulom și animalele cu granulom indus experimental, în condițiile unui ritm circadian normal.

Expunerea la întuneric continuu a determinat scăderea procentului de PMN din sângele periferic, dar aceasta a fost semnificativă statistic numai la animalele cu pelete subcutanate, comparativ cu cele fără granulom.

Expunerea la lumină continuă a determinat scăderea semnificativă statistic a procentelor de PMN din sângele periferic la animalele tratate cu SAR, cu sau fără granulom indus experimental. Modificările determinate de SAR la animalele menținute la lumină continuă au fost semnificative statistic, atât în condițiile procesului infla-

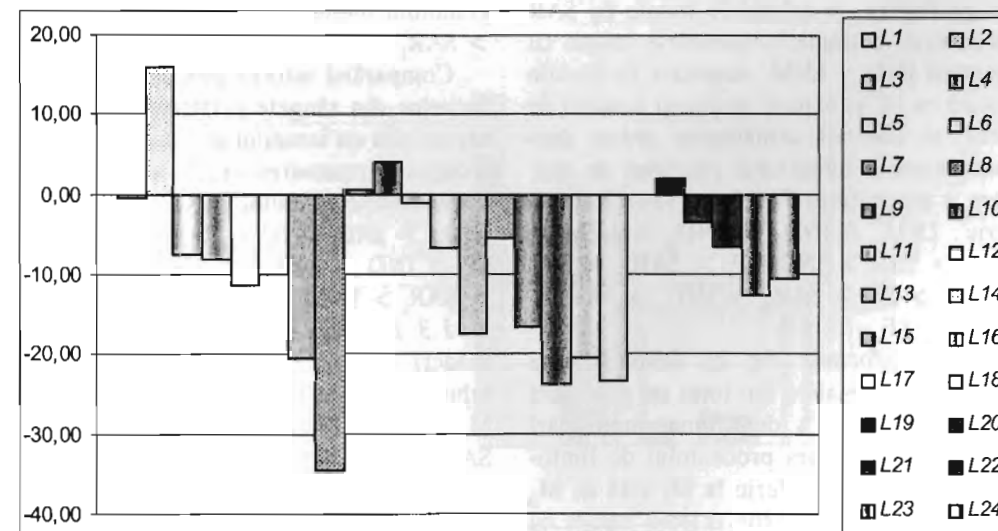
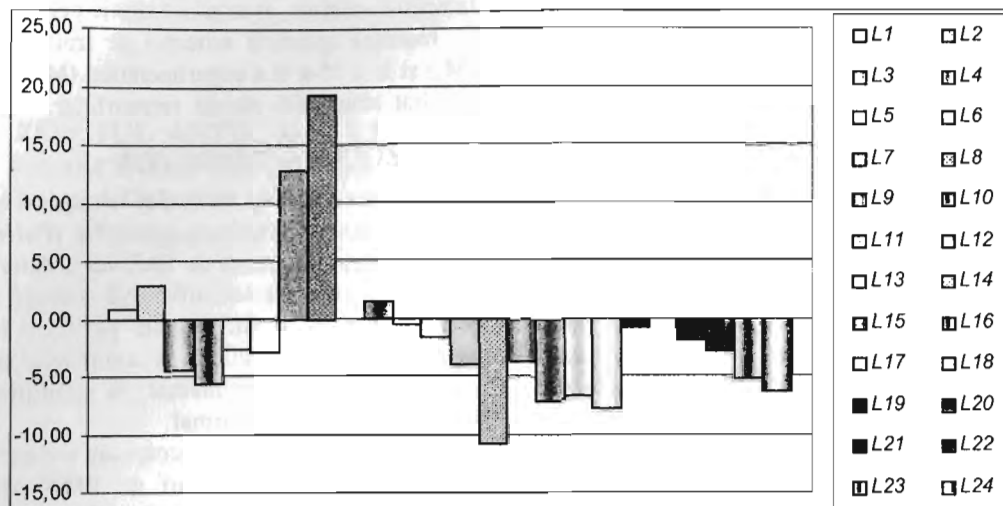


Fig. 1. Variații procentuale ale PMN la momentul M₁ raportate la M₀

Fig. 2. Variații procentuale ale limfocitelor la momentul M_1 raportate la M_0

mator indus cât și în lipsa acestor condiții, astfel: $SAR_i > SAR_p > SAR_{ip} > SAR_i$

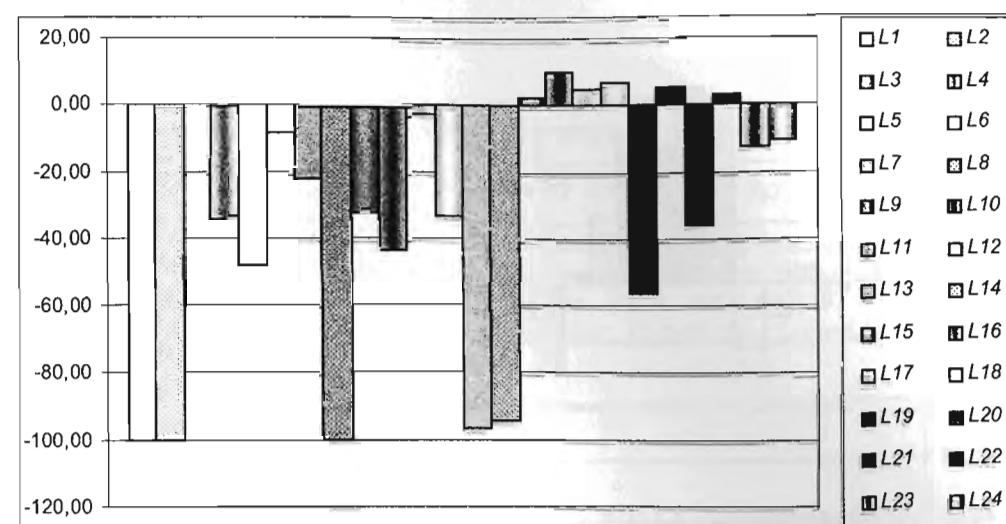
Atât în condițiile folosirii SAR, IND sau LVM, lumina continuă a deprimat procentul PMN din sângele periferic, scădere semnificativ statistic mai puternică față de efectul întinericului continuu, ceea ce este explicabil și prin condițiile originare de viață ale animalelor de experiență. Comparând valorile obținute, după determinarea acestui parametru, la animalele tratate cu SAR cu valorile obținute la animalele tratate cu martorii IND și LVM, respectiv la loturile tratate cu SF și expuse aceluiași condiții de stres, se constată următoarea ordine descrescătoare a intensității efectului de scădere a procentului PMN din sângele periferic: $LVM_p > IND_p > IND_{ip} > LVM > IND_i > IND > IND_i SF_i > SAR_{ip} > SF_{ip} > SF_i > SAR_{ip} > IND_p > SAR_i > LVM_i > SF$

1.2. Limfocitele (fig. 2). Administrarea de SAR la animalele din lotul cu granulom indus (SAR_p) nu a determinat modificări semnificative asupra procentului de limfocite din sângele periferic la M_1 față de M_0 și comparativ cu loturile martor tratate cu SF. Administrarea de SAR la animalele din

loturile cu ritm circadian schimbat a determinat scăderea semnificativă statistic a procentului de limfocite din sângele periferic. Intensitatea efectului este mai mare la loturile expuse la lumină continuă explicată prin condițiile originare de viață ale animalelor de experiență (lumina reprezintă un factor de stres – obișnuit trăiesc în semi-obscuritate). De asemenea intensitatea efectului este mai puternică la animalele cu granulom indus: $SAR_{ip} > SAR_i > SAR_{ip} > SAR_i$

Comparând valorile procentuale ale limfocitelor din sângele periferic la animalele expuse sau nu stresului și tratate cu SAR, s-a obținut următoarea ordine descrescătoare a intensității efectului: $IND_p > IND_{ip} > IND_{ip} > IND_i > SAR_{ip} > SF_{ip} > SAR_i > SF_i > IND > IND_i > SAR_{ip} > SF_{ip} > SF_i > SAR_i > LVM_{ip} > SAR > LVM_i$

1.3. Eozinofilele (fig. 3). SAR determină scăderi semnificative statistic ale procentului eozinofilelor din sângele periferic la M_1 față de M_0 la loturile: SAR, SAR_i , SAR_{ip} , SAR_i iar loturile SAR_p și SAR_{ip} determină creșteri ale procentului de eozinofile dar nesemnificative statistic comparând între loturi (și între momentul determinării) de-

Fig. 3. Variații procentuale ale eozinofilelor la momentul M_1 raportate la M_0

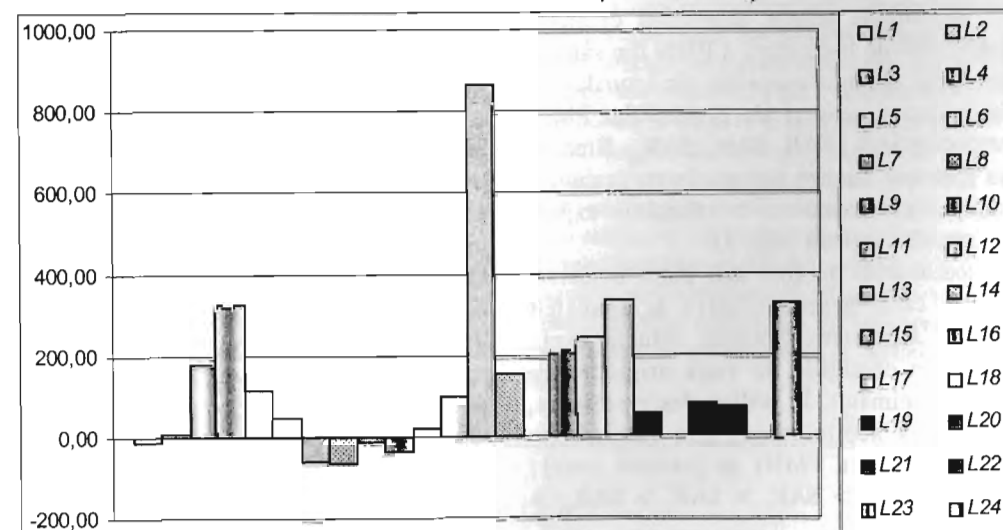
primarea procentului eozinofilelor din sângele periferic, în ordine descrescătoare se prezintă astfel: $IND > IND_p > LVM_p > SAF > SAR = SF_i > LVM_{ip} > SF_p > SAR_i > LVM_{ip} > LVM > SAR_{ip} > LVM_i > SAR_i > SF > LVM_i$

1.4. Bazofilele (fig. 4). Procentul de bazofile din sângele periferic scade semnificativ statistic la M_1 față de M_0 și comparativ cu loturile martor tratate cu SF la

animalele de experiență din loturile: LVM, LVM_p , LVM_{ip} și SAR_p .

Creșteri ale acestui parametru s-au înregistrat la:

- o parte din loturile tratate cu LVM (LVM_i , LVM_i , LVM_{ip});
- loturile tratate cu IND indiferent de condițiile experimentale;
- o parte din loturile tratate cu SAR (SAR_{ip} , SAR_i , SAR_{ip});

Fig. 4. Variații procentuale ale bazofilelor la momentul M_1 raportate la M_0

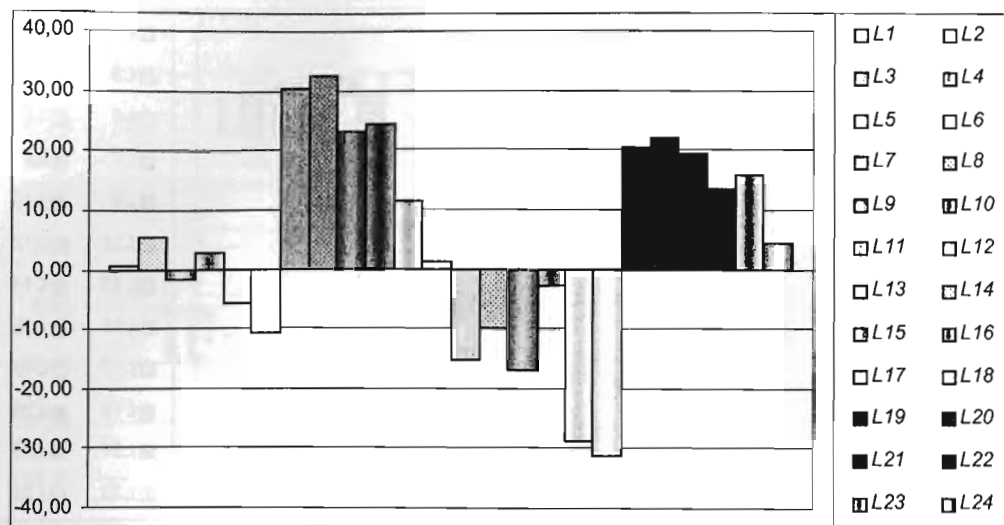


Fig. 5. Variații procentuale ale testului NBT la momentul M_1 raportate la M_0

Restul animalelor nu prezintă variații ale acestui parametru.

1.5. Monocitele. Creșterile nesemnificative observate la procentele de monocite din sângele periferic nu sunt concludente, putând fi datorate exprimării procentuale a formulei leucocitare.

2. Determinarea capacității de fagocitoză a PMN din sângele periferic (testul NBT)

Saponinele testate determină creșterea capacității de fagocitoză a PMN din sângele periferic, chiar la animalele din loturile care au prezentat scăderi ale procentului PMN, respectiv SAR_1 , SAR , SAR_1 , SAR_{ip} . Efectele au fost mai intense la loturile cu granulom indus experimental și la animalele expuse la lumină continuă (fig. 5).

Rezultatele au fost mai puțin evidente, uneori chiar nesemnificative la animalele expuse la întuneric continuu (situație explicată prin condițiile de viață originare ale acestor animale). În ordine descrescătoare, stimularea acestui parametru (capacitatea de fagocitoză a PMN) se prezintă astfel: $SAR_p > SAR > SAR_1 > SAR_1 > SAR_{ip} > SAR_{ip}$

3. Activitatea complementului seric

SAR nu influențează semnificativ acțiunea complementului seric, indiferent de condițiile experimentale.

CONCLUZII

Utilizând doze care reprezintă 1/20 din DL_{50} s-au demonstrat efecte protectoare ale SAR față de procesul inflamator indus prin testul granulomului, respectiv față de stresul indus prin schimbarea ritmului circadian (prin expunerea la întuneric / lumină continuă).

SAR influențează componentele celulare ale apărării imunitare fără a interveni asupra efectelor umorale, indiferent de condițiile experimentale: determină o scădere a procentului PMN din sângele periferic (mai redusă decât cea determinată de *Indometacin*) și nu acționează asupra componentei umorale testate.

Pentru dozele și condițiile experimentale utilizate se poate constata că SAR are efect imunomodulator selectiv pe componentele celulare ale sistemului imun cu rol în adaptarea la stresul indus experimental.

BIBLIOGRAFIE

1. Gusev VP, Socolov SYa. Stimuliatsia imunogheniza saparalom -aralozidami ABC. *Materiali vsesoiuznoi naucinoi konferentsii po farmacologicheskomu i klinicheskomu izuceniu leicarsvenih preparatov iz rastenii*. Moscva: VILR, 1972, 192.
2. Hostettmann K, Marston A. *Saponins. Chemistry and Pharmacology of Natural Products*. Cambridge: Cambridge University Press, 1995.
3. Sokolov SYa. Teoreticheskie osnovi poiska i practiceskogo primeneniia preparatov tonizituiuscego i vosstanovitelnogo deistvia. *Materiali Vsesoiuznoi naucinoi konferentsii po farmacologicheskomu izuceniu leicarsvenih preparatov iz rastenii*. Moskva: VILR, 1972, 169-179.
4. Peacock EJ, Russell H. *Manual of Laboratory Immunology*. Phyladelphia: Lea and Febinger, 1980.

NOUTĂȚI

MANAGEMENTUL INFLAMAȚIEI DIN BOALA PARODONTALĂ

Deși este unanim acceptat faptul că microorganismele Gram-negative reprezintă principalul determinant al bolii parodontale, spectrul exact al florei microbiene din biofilm, direct responsabil de parodontitele marginale, nu a fost stabilit. Pe de altă parte, este tot mai clar faptul că atunci când răspunsul gazdei la biofilm nu este controlat, țesuturile parodontale sunt distruse în cursul bolii. Deși răspunsul inflamator acut remis în timp util previne lezarea țesuturilor, rezoluția inadecvată și eșecul țesutului de a a-și restabili homeostazia, determină distrucția mediată de neutrofile și inflamația cronică. Din acest motiv, distrucția parodontală poate fi privită ca rezultatul răspunsului gazdei la biofilmul patogen. Astfel managementul inflamației pare cheia succesului în tratamentul parodontitei marginale. Există o importantă distincție între fenomenele anti-inflamatorii și rezoluția inflamației, primul caz fiind rezultatul intervenției farmacologice în mecanismele inflamatorii, în timp ce în ultimul caz este vorba de mecanisme biologice de restaurare a homeostaziei tisulare. Un număr tot mai mare de studii sprijină ideea că inflamația cronică parodontală implică eșecul căilor de rezoluție în restaurarea homeostaziei. În sprijinul acestei teorii sunt numeroase studii mai vechi care susțin ideea că farmacoterapia antiinflamatorie previne și încetinește evoluția bolii parodontale. Totuși, efectele secundare ale acestui gen de tratament limitează utilizarea medicamentelor anti-inflamatorii nesteroidale sau a altor inhibitori de enzime sau antagoniști ai receptorilor, în terapia parodontală. Izolarea și caracterizarea unor agoniști a deschis noi arii de cercetare ce utilizează mediatorii lipidici endogeni ai rezoluției ca potențiali agenți terapeutici pentru managementul parodontitelor marginale. Se pare că o nouă clasă de substanțe poate determina formarea de componente pro-rezolvative cum sunt lipoxinele și formele lor bioactive mai stabile. Aceste funcții pro-rezolvative ale mediatorilor lipidici care stimulează practic restabilirea homeostaziei prin acțiunea agoniștilor asupra neutrofilelor, diferă de abordarea tradițională farmacologică a căilor antagonice mecanismelor pro-inflamatorii și ar putea oferi un avantaj terapeutic în tratamentul parodontitelor comparativ cu intervențiile farmacologice tradiționale (VanDyke TE. The management of inflammation in periodontal disease. *J Periodontol* 2008; 79(suppl): 1601-1608).

Gianina Iovan

EVALUAREA ACȚIUNII BIOLOGICE A UNUI PREPARAT DERMATOLOGIC PE BAZĂ DE EXTRACT MOALE DIN FLORI DE *ELAEAGNUS ANGUSTIFOLIA* L.

Laura Bucur¹, Gh. Țărâlungă^{1,2}, Rodica Alexandrescu², Ticuța Negreanu¹, Viorica Istudor³

Universitatea "Ovidius" Constanța

Facultatea de Medicină Dentară și Farmacie

Specializarea Farmacie

1. Disciplina Farmacognozie

2. Centrul de cercetări științifice medico-militare București

Universitatea de Medicină și Farmacie "C. Davila" București

Facultatea de Farmacie

3. Disciplina Farmacognozie

EVALUATION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF A DERMATOLOGICAL PREPARATION WITH *ELAEAGNUS ANGUSTIFOLIA* FLOWERS SOFT EXTRACT (Abstract): It was elaborated a dermatological preparation with 6 g% *Elaeagnus angustifolia* flowers soft extract incorporated in water washable cream base. **Material and method:** The soft extract contents resins with a wound healing activity, flavones and polyphenols with antioxidant activity. This extract was standardized in flavones (0.965-1.465%) and polyphenols (1.076-1.348%). **Results:** The dermatological preparation has a low antioxidant activity (AA% = 25.7%), half of soft extract antioxidant activity (AA% = 45.9%), tested by chemiluminescence method. The wound healing effect of the dermatological preparation was tested on rabbit scarred skin. **Conclusion:** The dermatological preparation had a superior activity than a control untreated or treated with washable cream base. **Key words:** *ELAEAGNUS ANGUSTIFOLIA* L., FLOWERS SOFT EXTRACT, DERMATOLOGICAL PREPARATION, BIOLOGICAL ACTIVITY

Antioxidanții sunt compuși care au capacitatea de a inhiba procesele oxidative generatoare de SRO (specii reactive ale oxigenului) (1,2,3,4). Pe lângă antioxidanții clasici (catalaza, superoxid-dismutaza, vitamina E, vitamina C, etc.) au fost puse în evidență în ultimul timp și alte grupe de principii active care au proprietăți antioxidante cum ar fi polifenolii (5,6,7,8), fitosterolii, glucosinolații (9) etc.

Preparatul dermatologic, ce urmează a fi testat, este obținut prin încorporarea a 6% extract moale din flori de *Elaeagnus angustifolia* L. (salcie mirositoare, sălcioară) într-o bază de unguent cu formula:

laurilsulfat de sodiu 1 g, alcool cetilstearyl 15 g, glicerină 15 g, nipagin 0,1 g și apă 68,9 g. Preparatul corespunde din punctul de vedere al caracteristicilor fizico-chimice cerințelor FR X. Extractul moale este standardizat în flavone (0,965-1,465%) și polifenoli (1,076-1,348%), principii active cu capacitate antioxidantă și conține rezine cu proprietăți cicatrizante.

În baza corelației dintre compoziția chimică a extractului moale și a activității terapeutice proprii constituenților chimici identificați, urmărim în lucrarea de față aprecierea capacității antioxidante și a proprietăților cicatrizante a unui preparat derma-

tologic, în vederea utilizării lui în tratarea rănilor produse de arsuri, degerături sau de alți factori.

Valorificarea în industrie a extractelor de *Elaeagnus angustifolia* L. poate reprezenta o nouă temă de cercetare cunoscut fiind că extractele vegetale selective sau grăsimile vegetale obținute de la *Hippophae rhamnoides* L., specie din aceeași familie (*Elaeagnaceae*) (10,11) sau extracte cu polifenoli din alte specii producătoare (12,13,14,15), stau la baza unor cercetări în domeniu.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru stabilirea activității antioxidante a preparatului dermatologic s-a apelat la metoda chemiluminiscenței (CL) care are la bază un mecanism fizic care constă în excitația electronilor din atomii și moleculele unor substanțe și eliberarea energiei absorbite sub formă de lumină (16,17,18,19).

S-a luat în lucru o probă de preparat dermatologic cu 6% extract moale din flori de *Elaeagnus angustifolia* L. pentru a se evalua activitatea antioxidantă a acestuia comparativ cu a extractului moale folosit la prepararea lui. Probele au fost pregătite prin dizolvare într-un solvent adecvat (dimetilsulfoxid-DMSO), la concentrații de 10^{-5} mol/L.

S-a folosit chemiluminometrul TD 20/20 TURNER DESIGN cuplat la PC, prevăzut cu cuve de sticlă capsulate de 1,5 mL. Semnalul este înregistrat la fiecare 5 secunde și servește la stabilirea evoluției semnalului chemiluminescent în timp, curba fiind de tipul $CL = f(t)$.

Sistemul generator de chemiluminiscență a fost format din luminol [10^{-5} M] – H_2O_2 [10^{-5} M] în soluție tampon TRIS-HCl, pH = 8,4 și volum final 1 mL. Solventul folosit pentru prepararea luminolului este DMSO p.a. (Merck). Luminolul folosit ca martor are intensitatea semnalului $I_0 = 3770$. Față de el s-a calculat stingerea semnalului

chemiluminescent pentru substanțele de analizat (19).

Măsurătorile au fost efectuate în câte 5 replici iar rezultatele prezentate reprezintă media lor.

Astfel, din curba $CL = f(t)$ care redă variația semnalului chemiluminescent în timp, a fost exprimată activitatea antioxidantă cu relația:

$$AA\% = \frac{I_0 - I_p}{I_0} \cdot 100$$

unde:

I_0 - intensitatea semnalului martorului la $t = 5$ secunde

I_p - intensitatea semnalului probei la $t = 5$ secunde

Evaluarea efectului cicatrizant (20) al preparatului dermatologic s-a realizat prin aplicarea lui pe tegumente de iepure lezate prin scarificare (21). Alte modele experimentale folosesc ca material biologic șobolanul (22).

Material biologic. S-au utilizat trei iepuri Chincilla, masculi, cu greutatea cuprinsă între 2,5-3 kg, sănătoși, neutilizați în alte experimente. Animalele au fost cazate în cuști individuale având acces liber la hrană și apă.

Produse utilizate pentru testare au fost:

- preparatul dermatologic cu 6% extract din flori (P_3);
- baza de unguent anionică (BU);
- ser fiziologic (M).

Schemă de tratament. Pe tegumentele scarificate s-au efectuat aplicații ale produselor cercetate, timp de 5 zile consecutiv. Aceste aplicații s-au efectuat o dată pe zi, la aceeași oră, prin ungere ușoară a zonelor respective. Evaluarea evoluției leziunilor s-a făcut zilnic timp de 7 zile de la începerea experimentului.

Mod de lucru. Cu 24 ore înainte de începerea experimentului iepurii au fost epilați pe o porțiune largă în regiunea dorsală și paravertebrală.

În ziua începerii tratamentului s-au efectuat pe tegumentele fiecărui iepure câte 3 suprafețe distincte de scarificare, cu dimensiuni de 2/3 cm. Scarificările s-au executat pe tegumente curate, la aceeași profunzime, folosind ace de seringă sterile, foarte bine ascuțite. Administrarea tratamentului s-a făcut prin simpla aplicare a probelor pe zonele scarificate.

Fiecare zonă scarificată a fost tratată, în sens cranio-caudal, cu produsele de cercetat astfel:

- în zona superioară s-a administrat preparatul dermatologic cu 6% extract de flori (P_3);
- în zona mediană de scarificare s-a aplicat doar un strat fin de ser fiziologic, fiind folosită ca martor indemn (M);
- în zona situată inferior s-a aplicat baza de unguent (BU).

În timpul aplicării tratamentului iepurii au fost conționați în cuști speciale, cu jug, și menținuți astfel timp de încă 2 ore pentru a preveni îndepărtarea unguentelor prin lingere sau ștergere de pereții cuștilor. Pe toată această perioadă animalele au fost ținute sub observație notându-se toate modificările apărute pe acest parcurs.

Pentru aprecierea toleranței locale a preparatului s-a utilizat testul de toleranță locală, aplicând produsele de cercetat pe tegumente pe iepuri indemne, epilate (21).

S-a utilizat același material biologic și aceleași produse de cercetat, iar animalele au fost ținute sub observație și conționate ca la testul de cicatrizare.

Schemă de tratament. S-au efectuat aplicații ale produselor cercetate pe tegumente timp de 5 zile consecutiv. Aceste aplicații s-au efectuat odată pe zi, la aceeași oră, prin masare ușoară a tegumentelor timp de 30 secunde. Evaluarea s-a făcut zilnic, timp de 7 zile de la începerea experimentului.

Mod de lucru. Cu 24 ore înainte de începerea experimentului s-au epilat tegumentele pe o porțiune largă în regiunea

dorsală și paravertebrală.

În ziua începerii tratamentului s-au delimitat, cu creionul chimic, câte 3 zone tegumentare distincte, de dimensiuni 5/5 cm.

Fiecare zonă a fost tratată, în sens cranio-caudal, cu produsele cercetate astfel:

- superior s-a administrat preparatul dermatologic (P_3);
- zona mediană s-a masat cu ser fiziologic (M);
- în zona situată inferior s-a aplicat baza de unguent (BU).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

După cum se observă din tabelul I și figura 1 capacitatea antioxidantă a preparatului dermatologic P_3 , la concentrația de 10^{-5} , este de intensitate slabă și la aproximativ jumătate din intensitatea activității antioxidante a extractului din flori EF/06.

Ținând cont că în preparatul dermatologic ponderea extractului este de doar 6% la valoarea AA% de 25,7% participă probabil și baza de unguent care având în compoziție componente grase ar putea prezenta propria activitate antioxidantă, potențând

TABELUL I

Valorile intensității semnalului chemiluminescent (I_p) și a activității antioxidante (AA%) pentru extractul moale din flori (EF/06) preparatul dermatologic (P_3) obținut prin incorporarea acestuia într-o bază de unguent

Proba	I_p	AA %
EF/06	2004	45,9
P_3	2752	25,7

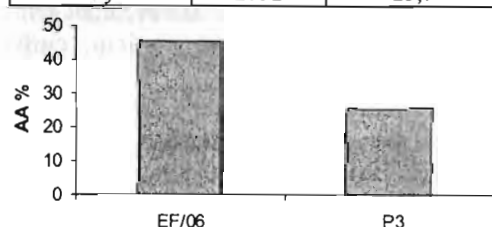


Fig. 1. Reprezentarea grafică a activității antioxidante a extractului moale din flori (EF/06) și a preparatului dermatologic (P_3) obținut prin incorporarea acestuia într-o bază de unguent

efectul dat de extractul moale încorporat în ea. Observațiile elaborate în urma testului de cicatrizare sunt:

- după prima administrare a preparatului dermatologic (P_3) și a bazei de unguent (BU) la aproximativ 30 de minute de la aplicare, s-a constatat apariția unei hiperemii locale care a persistat pe perioada de observație de 2 ore;

• după 24 ore de la prima administrare a tratamentului tegumentele și ariile scarificate din cele trei zone au același aspect macroscopic;

• după a doua aplicare a preparatelor, la 24 ore de la producerea scarificărilor, pe zonele tratate cu P_3 și BU a apărut în câteva minute eritem. Leziunile liniare produse prin scarificare s-au acoperit cu cruste hematice maronii având același aspect în toate zonele.

• a treia zi, înainte de aplicarea tratamentului, în zona cu scarificare pe care s-a aplicat preparatul dermatologic P_3 , se remarcă prezența eritemului mascat de o moderată colorare a tegumentelor;

• zona tratată cu baza de unguent BU apare deshidratată, prezintă eritem marcat și este acoperită de scuame fine, ușor detașabile;

• după aplicarea tratamentului, în cea de-a treia zi, pe ambele zone eritemul s-a accentuat, comparativ cu zona de scarificare pe care s-a aplicat doar ser fiziologic (M);

• leziunile produse de scarificare sunt acoperite, în cea de-a treia zi, cu cruste maronii pe toate cele trei zone, nefiind nici o diferență între zonele tratate cu P_3 și BU și zona martor;

• în a cincea zi de tratament, în zona pe care s-a administrat preparatul dermatologic P_3 se remarcă o ușoară detașare a crustelor ce acopereau leziunile de la nivelul scarificărilor;

• zona pe care s-a administrat baza de unguent, BU , este deshidratată și ușor eritematoasă, iar leziunile produse prin scarifi-

care sunt acoperite cu cruste având aspect asemănător cu cele din zona martorului indemn, M ;

- ultima evaluare s-a făcut în a 7 zi de la începerea experimentului, după două zile de pauză în administrarea tratamentului.

Se constată că la nivelul zonei scarificate, tratate cu preparatul dermatologic, P_3 , crustele ce acopereau leziunile sunt detașate, fiind vizibile macroscopic doar cicatrici fine, roz-sidefii (fig. 2, stânga).

În zona netratată (M) vindecarea leziunilor determinate de scarificare este întârziată. Acestea sunt încă acoperite de cruste maronii (fig. 2, dreapta).

Tegumentele din zona tratată cu baza de unguent au aspect asemănător cu cele din zona martor. De menționat că nu au apărut suprainfecții la nivelul zonelor scarificate.

Rezultatele testului de toleranță locală au arătat că:

- după prima administrare a preparatului dermatologic, P_3 , și a bazei de unguent, BU , la 30 minute de la aplicare, se constată apariția unei hiperemii locale care a persistat pe perioada de observație de 2 ore;

• la 24 ore de la prima administrare a produselor tegumentele sunt ușor colorate în cafeniu, în zona tratată cu preparatul dermatologic P_3 iar celelalte două zone sunt



Fig. 2. Aspectul tegumentului de iepure scarificat tratat cu preparatul dermatologic P_3 (stânga) în comparație cu tegumentul de iepure scarificat și netratat (dreapta)

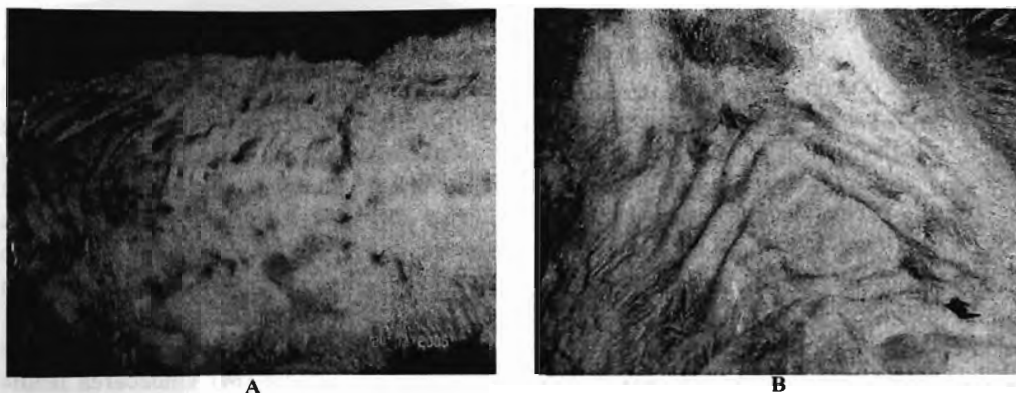


Fig. 3. Aspect tegument iepure (regiune dorsală și paravertebrală) după aplicarea produselor de cercetat A (P_3 – stânga; M – mijloc; BU – dreapta); B (detaliu P_3)

nemodificate macroscopic;

- după cea de-a doua aplicare a produselor pe zonele tratate cu P_3 și BU a apărut la câteva minute eritem care a persistat și s-a intensificat pe toată perioada de observație a animalelor;

- a treia zi, înainte de administrarea tratamentului, în zonele tratate cu P_3 și BU se remarcă prezența eritemului mascat de o moderată colorare a tegumentului în zona tratată cu P_3 și prezența unei deshidratări intense, în zona tegumentară tratată cu BU;

- după fiecare aplicare a produselor P_3 și BU eritemul s-a intensificat și mai mult, tegumentele devenind permanent hiperemice;

- în a cincea zi de tratament zona pe care s-a administrat preparatul dermatologic P_3 este intens colorată cafeniu, datorită impregnării țesutului cu componentele extractului încorporat în acest preparat, comparativ cu zonele adiacente. Pielea deshidratată prezintă pliuri cutanate largi (fig. 3A, stânga și fig 3B). Zona de mijloc (fig. 3A, mijloc), pe care s-a aplicat, prin masare, ser fiziologic (M), reprezintă tegument cu aspect normal, alb sidefiu (se observă prezența unor leziuni provocate de substanța depilatoare). Zona tegumentară tratată cu

baza de unguent, BU, este intens deshidratată, prezintă eritem marcat (fig. 3A, dreapta).

Zonele pe care s-au administrat preparatele P_3 și BU au fost deshidratate și eritematoase pe toată perioada experimentului.

La 7 zile de la începerea experimentului, când a fost făcută ultima evaluare a toleranței locale, modificările menționate erau încă prezente și de aceeași intensitate.

La nivelul zonei masate cu ser fiziologic aceste modificări nu au fost semnalate.

CONCLUZII

Polifenolii cu potențial antioxidant și rezinele cu proprietăți cicatrizante, care intră în compoziția chimică a extractului moale obținut din flori de *Elaeagnus angustifolia* L., explică efectul cicatrizant al preparatului dermatologic cu 6% extract moale.

Baza de unguent folosită la obținerea preparatului dermatologic imprimă acestuia o slabă toleranță locală manifestată prin eritem și deshidratare la locul de aplicare.

Se impune reluarea testului de cicatrizare cu un preparat în care extractul moale să fie încorporat într-o bază de unguent cu toleranță locală bună.

BIBLIOGRAFIE

1. Stănescu U, Miron A, Hăncianu M, Aprotosoia C. *Bazele farmaceutice, farmacologice și clinice ale fitoterapiei*. Iași: Ed. „Gr.T. Popa”, 2002, vol. II, 161-208.
2. Lundberg WO. *Antioxidation and Antioxidants*. New York: J. Wiley, 1961.
3. Cao G, Sofic E, Prior RL. Free radical. *Biology and Medicine* 1997; 22 (5): 749.
4. Herdan JM, Giurginca M, Meghea A. *Antioxidanții*. București: Ed. Tehnică, 1995, 66.
5. Pietta PG. Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod* 2000; 63: 1035-1042.
6. Shahidi F, Wanasundara P, Hong C. *Phenolic Compounds in Food and Their Effects on Health. I*. Washington DC: Amer Chem Soc, 1992, 77-84.
7. Pratt DE. *Phenolic Compounds in Food and Their Effects on Health. II*. Washington DC: Amer Chem Soc, 1992, 54-72.
8. Kirakosyan A, Seymour E, Kaufman P et al. Antioxidant capacity of polyphenolic extracts from leaves of *Crataegus laevigata* and *Crataegus monogyna* (hawthorn) subjected to drought and cold stress. *J Agric Food Chem* 2003; 51 (14): 3973-3976.
9. Gulcin I, Sat IG, Beydemir S et al. Evaluation of *in vitro* antioxidant properties of broccoli extracts (*Brassica oleracea* L.). *Ital J Food Sci* 2004; 16 (1): 16-30.
10. Manea St, Mazilu E, Ristea C et al. Comparative determination of certain antioxidants in sea buckthorn (*Hippophæ rhamnoides*) leaves, fruits, juice, oil and oil extraction residues. *Farmacia* 2006; 54 (4): 97-103.
11. Istudor V, Florescu MC, Iovu M. Studies regarding the isolation and characterization of sea buckthorn wax (*Hippophæ rhamnoides* L.), for its valorification in cosmetic industry. *Farmacia* 2006; 54 (5): 70-78.
12. Cristea E, Mihele D, Moroșan E. Compoziție medicamentoasă pe bază de extracte hidroalcoolice, cu acțiune antioxidantă. Brevet de invenție nr. 1178963/2002.
13. Pirvu L, Nichita C, Giurginca M, Meghea A. Corelații structură-activitate antioxidantă a unor polifenoli de origine vegetală. *Rev Chim* 2006; 57 (7): 699-705.
14. Nichita C. Evaluarea capacității antioxidante a unor extracte vegetale condiționate sub formă de geluri. *Rev Chim* 2006; 57 (1): 21-24.
15. Cremenescu E, Giurginca M, Meghea A. Extracte originale din plante utilizate în produse dermatocosmetice cu acțiune fotoprotectoare. I. Evaluarea activității antioxidante. *Rev Chim* 2006; 57 (8): 808-812.
16. Olinescu R. *Peroxidarea în chimie, biologie și medicină*. București: Ed. Științifică și Enciclopedică, 1982.
17. Olinescu R, Greabu M. *Chemiluminescența și bioluminescența*. București: Ed. Tehnică, 1987.
18. Georgetti SR, Casagrande R, Di Mambro VM et al. Evaluation of the antioxidant activity of different flavonoids by the chemiluminescence method. *AAPS Pharm Sci* 2003, 5 (2), article 20 (<http://www.pharmsci.org>).
19. Nichita C. Teză de doctorat. *Extracte selective de principii bioactive cu aplicații în farmacologie și cosmetică*. București: Universitatea Politehnică, 2006, 135-203.
20. Rusu V et al. *Dicționar medical*. București: Ed. Medicală, 2001, 297.
21. *** Norme și protocoale analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor. Ministerului Sănătății Publice și Agenției Naționale a Medicamentului.
22. Rasik AM, Shukla A, Patnaik GK et al. Wound healing activity of latex of *Euphorbia neriifolia* L. *Ind J Pharmacol* 1996; 28 (2): 107-109.

POSIBILITĂȚI DE OBTINERE A ETIL-SUCCINATULUI DE ERITROMICINĂ

Cătălina Daniela Stan¹, Alina Ștefanache², Gladiola Țăntaru³, Antonia Poiată⁴,
M. Dumitrache¹, D.E. Diaconu⁵, Lenuța Profire⁶

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Farmacie

1. Disciplina de Industria Medicamentului și Biotehnologii Farmaceutice

2. Disciplina de Chimie Generală și Anorganică

3. Disciplina de Chimie Analitică

4. Disciplina de Microbiologie

6. Disciplina de Chimie Farmaceutică

S.C. "Antibiotice" S.A. Iași

5 Departamentul de Cercetare-Dezvoltare

ERYTHROMYCIN ETHYLSUCCINATE OBTAINING POSSIBILITIES (Abstract): In this study we tried to improve the erythromycin ethylsuccinate obtaining, having in view to separate the erythromycin ester by crystallization in water. **Material and methods:** The erythromycin acylation and the erythromycin ethylsuccinate crystallization were realized, following the next steps: 1. the acylation of the erythromycin with a methylene chloride solution of monoethylsuccinyl chloride, at 25-28°C, for 3 hours in the presence of NaHCO₃; 2. the transfer of the erythromycin ethylsuccinate from methylene chloride solution in acetone solution by distillation of mixture methylene chloride: acetone 1:1 at 25-28°C; 3. erythromycin ethylsuccinate separation by crystallization in water at pH=8-8.5 and 5°C, for 90 minutes. The quality control for the erythromycin ester was performed according to the Xth edition of Romanian Pharmacopoeia standards using national standard for erythromycin ethylsuccinate and national standard for erythromycin with an activity of 1:937 U and 2.02% humidity. The *Micrococcus luteus* ATCC 9341 was used as a test microorganism and a thin layer chromatography was performed for qualitative control. **Results:** 13.1 g of erythromycin ethylsuccinate were obtained with an output of the process of 82.02%. Using water for the separation of erythromycin ethylsuccinate the output of the process is greater (82.02%) than in case of using petroleum ether (74.14%) or hexane (80.25%). The thin layer chromatography revealed an R_f=0,56 and the microbiological activity of the erythromycin ethylsuccinate was 98.7% compared with the standard. **Conclusions:** Using water instead of hexane or petroleum ether is gainful for the separation of erythromycin ethylsuccinate from the reaction medium. The obtained erythromycin ethylsuccinate corresponds to the Xth edition of Romanian Pharmacopoeia standards. So, the raw materials consumption is decreased, the costs are cut down, the obtained product purity is high and the output of the process is greater. **Key words:** ERYTHROMYCIN ESTERS, ERYTHROMYCIN ETHYLSUCCINATE, SEMISYNTHESIS

Tehnologia se semisinteză a etil-succinatului de eritromicină cuprinde următoarele etape (1,2,3,4):

1. obținerea esterului monoetil-succinic

prin tratarea anhidridei succinice cu alcool etilic anhidru;

2. clorurarea esterului obținut cu clorură de tionil în exces și purificarea clorurii

acide prin distilare sub vid;

3. acilarea eritromicinei bază cu clorură de monoetil-succinil în mediu de diclorometan și izolarea etil-succinatului de eritromicină prin precipitare cu eter de petrol.

Prima etapă se realizează cu randamente mari (96%), iar esterul monoetil-succinic obținut are o puritate foarte mare (99%), fapt pentru care metoda nu necesită îmbunătățiri.

Optimizarea preparării clorurii de monoetil-succinil (etapa 2) s-a realizat într-un studiu publicat anterior de autori. Acest studiu concluzionează că obținerea clorurii de monoetil-succinil se realizează optim prin clorurarea la reflux în diclorometan (DCM) a esterului monoetil-succinic cu clorură de tionil adăugată stoechiometric, în prezență de dimetilformamidă drept catalizator și utilizarea soluției de clorură acidă în diclorometan ca atare pentru acilarea eritromicinei bază (4).

Prezenta lucrare abordează studiul optimizării acilării eritromicinei bază cu clo-

rura de monoetil-succinil (etapa 3), în scopul îmbunătățirii condițiilor de izolare a esterului de eritromicină din mediul de reacție.

În tehnologia existentă se folosește eterul de petrol pentru precipitarea etil-succinatului de eritromicină. Procedeu se realizează cu un randament mediu de 74%. S-au realizat o serie de cercetări, când s-a stabilit că izolarea etil-succinatului de eritromicină din mediul de reacție se poate face și prin precipitare cu hexan. Acest procedeu asigură un randament mediu în faza de acilare de 80%.

Încercând să se reducă consumul de materii prime și implicit a prețului de cost, și încercând să se înlocuiască hexanul, s-a studiat posibilitatea cristalizării etil-succinatului de eritromicină prin precipitare în apă distilată. Datele obținute sunt prezentate în această lucrare.

MATERIAL ȘI METODĂ

Acilarea eritromicinei bază și cristali-

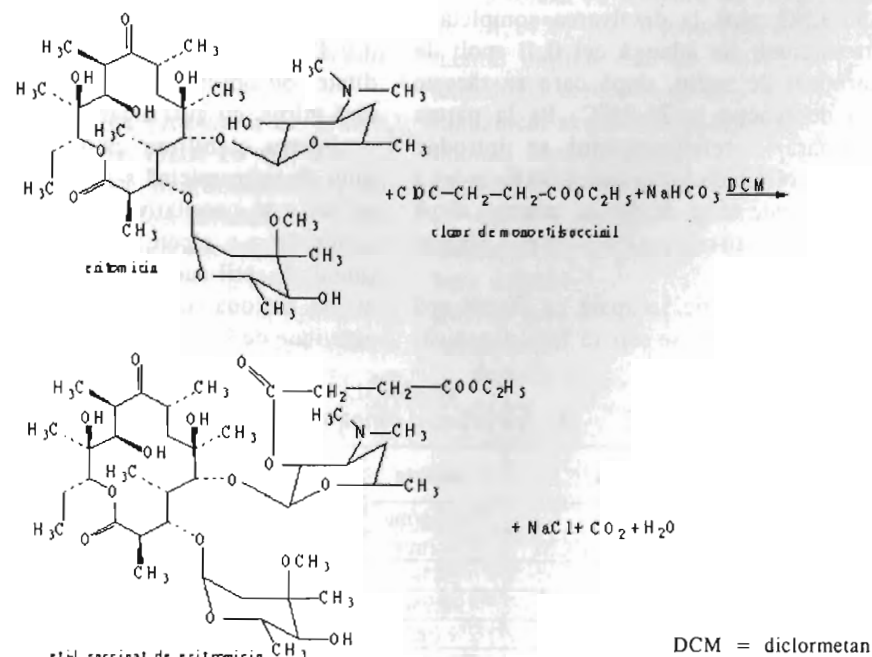


Fig. 1. Schema reacției de acilare a eritromicinei

zarea etil-succinatului de eritromicină s-a realizat după o tehnologie care cuprinde următoarele etape:

- acilarea eritromicinei bază cu soluție diclormetanică a clorurii de monoetil-succinil, obținută prin optimizarea etapei a 2^a și prezentată într-o lucrare anterioară (4);

- transferul etil-succinatului de eritromicină din soluție diclormetanică în soluție acetonică;

- cristalizarea etil-succinatului de eritromicină prin precipitare în apă, ca non-solvent, la un pH = 8-8,5.

Reacția are loc între eritromicina bază și clorura de monoetil-succinil, în prezența bicarbonatului de sodiu și folosind ca mediu de reacție diclormetanul (fig. 1).

Materiile prime folosite și condițiile lor de calitate sunt prezentate în tabelul I.

Într-un balon cu fund rotund, prevăzut cu refrigerent ascendent cu apă, se introduc 75 ml diclormetan și apoi sub agitare, în porțiuni, se aduc cei 0,018 moli de eritromicină bază. Se încălzește masa de reacție la 30-32°C până la dizolvarea completă a eritromicinei. Se adaugă cei 0,11 moli de bicarbonat de sodiu, după care se răcește masa de reacție la 25-28°C. Pe la partea superioară a refrigerentului se introduc 13,1 ml soluție diclormetanică 36% (m/v) a clorurii acide timp de 60 de minute, după care perfectează reacția încă 2 ore la aceeași temperatură.

Masa de reacție se spală cu 70 ml apă distilată, după care se separă faza organică.

Aceasta se neutralizează, prin tratare cu 90 ml soluție de Na₂CO₃ 2% la 25-28°C timp de 30 de minute. Se separă faza organică care se supune unei a doua neutralizări, ce se realizează în aceleași condiții.

Faza organică colectată se supune distilării sub vid la 28°C, când pleacă aproximativ 1/3 din diclormetan, obținându-se aproximativ 50 ml soluție. Se adaugă un volum egal de acetonă, după care se distilă sub vid amestecul la 28°C, până se ajunge din nou la un volum de aproximativ 50 ml. Se adaugă din nou un volum egal de acetonă și se distilă amestecul în aceleași condiții. Prin distilarea amestecului azeotrop diclormetan : acetonă 1:1, în balon rămâne o soluție acetonică a etilsuccinatului de eritromicină.

Soluția acetonică rece de etil-succinat de eritromicină (5°C) se adaugă peste o soluție rece de bicarbonat de sodiu 2%, timp de 60-90 minute, când are loc cristalizarea etil-succinatului de eritromicină. Se filtrează suspensia obținută, iar precipitatul se spală cu apă distilată rece și se usucă la 30-35°C până la maxim 3% umiditate. Se obține o pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar, insolubilă în apă.

Pentru stabilirea calității etil-succinatului de eritromicină s-a realizat un control calitativ și cantitativ al esterului obținut. Controlul s-a efectuat față de etalonul național de etil-succinat de eritromicină și etalon național de eritromicină bază cu o activitate de 937 U și o umiditate de 2,02%.

TABELUL I
Materii prime și condiții de calitate

Nr. crt.	Materia primă	Calitate	Densitate (g/ml)	Masa relativă	Număr moli
1.	Eritromicină bază	930 µg/mg	-	733,95	0,018
2.	Soluție clorură acidă în DCM	36% (m/v)	1,236	-	0,028
3.	NaHCO ₃	98%	-	84,01	0,11
4.	Diclormetan	99,9%	1,325	84,93	-
5.	Soluție Na ₂ CO ₃	2% (m/v)	1,02	-	0,033
6.	Soluție NaHCO ₃	2% (m/v)	1,02	-	0,032
7.	Acetonă	99%	0,79	58,08	-

Soluțiile standard s-au realizat în metanol p.a., iar solvenții pentru prepararea diluțiilor de lucru sunt tampon fosfatul pH = 8,0.

Pentru determinarea cantitativă s-a lucrat conform cerințelor din Farmacopeea Română ediția X (FRX), prin metoda difuzimetrică cu microorganismul test *Micrococcus luteus* ATCC 9341 (5).

Pentru controlul calitativ s-a lucrat conform monografiei „Erythromycini ethylsuccinas” din FRX (5), care stipulează prezența eritromicinei neesterificate în proporție de cel mult 5%. S-a realizat o cromatografie pe strat subțire pe silicagel ca adsorbant și un amestec de solvenți ca dezvoltant. FRX stipulează că mărimea și intensitatea spotului corespunzător eritromicinei neesterificate (eritromicina bază) din probă nu trebuie să depășească mărimea și intensitatea spotului corespunzător eritromicinei bază etalon național.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Procesul de acilare a eritromicinei bază s-a realizat la temperatură moderată și într-un timp rezonabil (3 ore), fără consumuri mari de utilități.

După terminarea procesului de acilare, masa de reacție s-a spălat cu apă distilată pentru îndepărtarea bicarbonatului de sodiu. Faza organică a fost supusă unui proces de „neutralizare”, când excesul de clorură acidă se descompune și este îndepărtat prin separarea fazelor. Pentru ca neutralizarea să aibă loc, după adăugarea soluției apoase de carbonat de sodiu, mediul de reacție s-a agitat timp de 30 de minute la temperatură de 25-28°C. Faza apoasă separată, ce are un pH > 8 a fost canalizată. Pentru o mai bună separare a excesului de clorură acidă, operația s-a repetat. Astfel, după separarea fazelor s-a obținut o soluție diclormetanică ce conține doar etil-succinat de eritromicină, produșii secundari de reacție și excesul de reactanți fiind îndepărtați.

Izolarea etil-succinatului de eritromi-

cină din mediul de reacție s-a făcut după trecerea etil-succinatului de eritromicină din soluție diclormetanică în soluție acetonică. Acest lucru s-a putut realiza prin distilarea sub vid a amestecului azeotrop diclormetan : acetonă 1:1, în două reprize. Temperatura de distilare fiind scăzută, integritatea nucleului macrolodic nu a fost afectată. În acest fel, la sfârșitul proceselor de distilare s-a obținut o soluție acetonică de etil-succinat de eritromicină.

După cristalizarea, filtrarea și uscarea precipitatului s-au obținut 13,1 g de etil-succinat de eritromicină, procesul având loc cu un randament de 82,02%.

Fluxul tehnologic al acilării eritromicinei bază este prezentat în figura 2.

Izolarea și cristalizarea etil-succinatului de eritromicină se poate realiza cu diverși solvenți. Utilizând eterul de petrol, ca non-solvent pentru precipitarea esterului eritromicinei, acilarea eritromicinei bază și cristalizarea etil-succinatului de eritromicină se realizează cu randamente ceva mai mici, de 74,14%, iar folosind hexanul randamentul obținut este de 80,25%. Aplicând tehnologia cercetată de noi, am obținut un randament al procesului de acilare a eritromicinei bază și cristalizare a etil-succinatului de eritromicină de 82,02% (tab. II).

Astfel s-a obținut etil-succinatul de eritromicină ce se prezintă sub formă de pulbere cristalină albă, fără miros, ușor solubilă în acetonă, alcool, cloroform și insolubilă în apă.

Determinarea calitativă a evidențiat că diametrul și intensitatea culorii spotului corespunzător eritromicinei neesterificate din probă nu este mai mare decât diametrul și intensitatea culorii spotului de eritromicină bază etalon. Deci, în proba analizată eritromicina neesterificată nu este prezentă în proporție mai mare de 5%.

Spotul corespunzător etil-succinatului de eritromicină are aceeași culoare și diametru cu spotul etalonului de etil-succinat

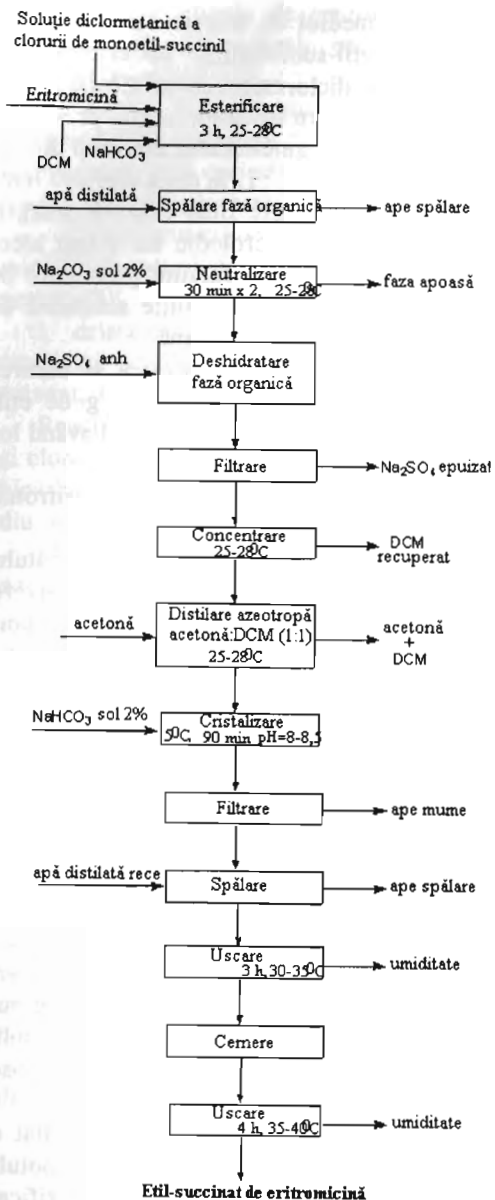


Fig. 2. Fluxul tehnologic al obținerii etil-succinatului de eritromicină

de eritromicină. S-a calculat R_f pentru etilsuccinatul de eritromicină și s-a obținut valoarea de $R_f = 6,5/11,5$, $R_f = 0,56$.

La determinarea cantitativă proba este corespunzătoare dacă activitatea ei micro-

TABELUL II
Randamentul procesului de acilare a eritromicinei bază

Nr. crt.	Solventul folosit la cristalizarea etil-succinatului de eritromicină	Randament (%)
1.	Eter de petrol	74,14
2.	Hexan	80,25
3.	Apă distilată	82,02

TABELUL III
Controlul calității etil-succinatului de eritromicină

Nr. crt.	Proba	Activitatea în $\mu\text{g}/\text{mg}$	Activitatea în % față de etalon	R_f
1.	Etil-succinat de eritromicină	925	98,7	0,56

biologică este de cel puțin 90,0% și de cel mult 110% față de activitatea microbiologică a etalonului. Proba de etil-succinat de eritromicină analizată are o activitate de 925 U, adică 98,7%, față de etalon (tab. III).

CONCLUZII

A fost studiată posibilitatea izolării etil-succinatului de eritromicină din mediul de reacție prin precipitare în apă ca non-solvent.

Folosind apa distilată la cristalizarea etil-succinatului de eritromicină se obțin randamente mai mari decât în cazul utilizării eterului de petrol sau hexanului, ca non-solvenți pentru cristalizare.

Etil-succinatul de eritromicină izolat din mediul de reacție prin cristalizare în apă corespunde cerințelor FRX din punct de vedere calitativ și cantitativ.

Ținând cont de randamentul procesului de acilare și de consumul de materii prime, izolarea etil-succinatului de eritromicină din mediul de reacție, folosind apa ca non-solvent este mai avantajoasă din punct de vedere economic.

BIBLIOGRAFIE

1. Dăescu C. *Chimia și tehnologia medicamentelor*. București: Ed. Didactică și Pedagogică, 1994, 269-272.
2. Bhandra PK, Morris AG, Barber J. Design, synthesis and evaluation of stable and taste-free erythromycin prodrugs. *J Med Chem* 2005; 48 (11): 3878-3884.
3. Manna PK, Basu SK; Goswami BB. Studies on erythromycin melitionate, a new water soluble salt of erythromycin. *Drug Dev Ind Pharm* 1995; 21: 2097-2107.
4. Manna PK, Basu SK. Preparation and evaluation of erythromycin fumarate, a new derivative of erythromycin. *Drug Dev Ind Pharm* 1998; 24: 879-882.
5. ***, *Farmacopeea Română*, ediția a X^a. București: Ed. Medicală, 1993, 401-402.

NOUȚĂȚI

UN MARKER SEMNIFICATIV - DIAGNOSTIC ȘI PROGNOSTIC - ÎN CANCERUL DE SÂN: OSTEOPONTINA-C

O echipă pluridisciplinară americană a efectuat un studiu asupra valorii prognostice a osteopontinei c, o sialoproteină ce favorizează adesiunea osteoclastelor la traveea osoasă. Există trei forme de osteopontină (a, b, c), osteopontina-c fiind prezentă doar în țesuturile tumorale. De aceea, aceasta a fost analizată și dozată în țesuturi, prin imunohistochimie, în 178 de cazuri. Rezultatele obținute au confirmat faptul că țesuturile normale au fost negative, în timp ce 78% din țesuturile tumorale mamare, respectiv 36% din cele peritumorale au prezentat osteopontina-c în exces. În plus, s-a constatat o colorație între stadiul histologic și intensitatea colorației: cu cât stadiul este mai evoluat cu atât colorația este mai intensă, respectiv cantitatea de osteopontina-c este mai crescută. Studiul demonstrează că osteopontina-c este un marker semnificativ, atât diagnostic cât și prognostic. Rămâne ca studii viitoare să confirme aceste rezultate pe un număr mai mare de cazuri. (Mirza M et al. Osteopontine-c is a selective marker of breast cancer. *Int J Cancer* 2008; 122: 889-897).

Al.D. Ciochină

NOI OPȚIUNI TERAPEUTICE PENTRU FIBROMIALGIE

Fibromialgia este un sindrom cronic ce se caracterizează prin durere difuză, puncte sensibile localizate, oboseală și tulburări de somn. Fibromialgia produce nivele crescute de invaliditate și scăderea calității vieții. Opțiunile terapeutice sunt puține iar efectele tratamentului sunt adesea de scurtă durată. Duloxetine este un nou inhibitor selectiv de serotonină și norepinefrină, utilizat în tratamentul durerii cauzate de neuropatia diabetică. S-a investigat siguranța și eficiența pe termen scurt a duloxetine, în doze de 60 mg/zi și 120 mg/zi, la pacienți cu fibromialgie, timp de 12 săptămâni. Ambele doze îmbunătățesc calitatea vieții și simptomele depresive. Efectele analgezice au fost în mare parte independente de efectele anti-depresive. În plus, doza de 120 mg/zi reduce numărul punctelor dureroase și crește pragul sensibilității dureroase iar efectele adverse sunt reduse. S-a dovedit că duloxetine, în doze de 60 mg/zi și 120 mg/zi, este benefic în tratamentul fibromilgiei însă sunt necesare studii pe termen lung pentru a dovedi eficiența și siguranța acestei opțiuni terapeutice (Uçeyler N, Offenbacher M, Petzke F, Häuser W, Sommer C. New treatment options for fibromyalgia: critical appraisal of duloxetine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4 (3): 525-529).

Cristina Oprea

STUDIUL COMPARATIV AL SEPARĂRII ACIZILOR P-AMINO-BENZOIC ȘI P-HIDROXIBENZOIC PRIN EXTRACȚIE REACTIVĂ

Anca-Irina Galaction¹, D. Cașcaval²

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Bioinginerie Medicală

1. Catedra de Tehnologie Protetică și Biotehnologii
Universitatea Tehnică "Gh. Asachi" Iași

Facultatea de Inginerie Chimică

2. Departamentul de Inginerie organică și biochimică

COMPARATIVE STUDY ON SEPARATION OF P-AMINO-BENZOIC AND P-HYDROXY-BENZOIC ACIDS BY REACTIVE EXTRACTION (Abstract): The comparative study on reactive extraction of p-aminobenzoic and p-hydroxybenzoic acid with Amberlite LA-2 and D2EHPA in two solvents with different polarity (n-heptane and dichloromethane) indicated that the nature of the specific substituents, extractant type and solvent polarity control the extraction mechanism. Although the reactive extraction with Amberlite LA-2 of the two acids occurs by means of rather similar interfacial reactions, the extraction with D2EHPA is based on different mechanisms, due to the participation of the two different substituents of aminic and phenolic type. In all cases, the most efficient extractions have been reached for the combination Amberlite LA-2-dichloromethane. **Key words:** REACTIVE EXTRACTION, p-AMINO-BENZOIC ACID, p-HYDROXYBENZOIC ACID, AMBERLITE LA-2, D2EHPA

Acidul p-aminobenzoic (PABA), denumit și vitamina B₁₀ sau factorul R, a fost determinat ca făcând parte din componența pe-roilglutamatului, cu rol de provitamină pentru unele bacterii, factor de creștere pentru unele specii superioare de animale, iar în corpul omenesc de precursor în sintetiza folajilor utilizând acest acid ca precursor. În tratamente cosmetice, PABA este folosit ca factor de protecție solară, fiind un ingredient în componența loțiunilor protectoare de razele UV. În medicină este implicat în tratamentul unor boli de piele, infertilitate masculină, sau în teste privind diagnoza traectului gastrointestinal. De asemenea, în organismul uman poate induce sinteza interferonului endogen, poate avea rol de imunomodulator, acțiune sinergetică antivirală, în combinație cu alte medicamente, și

anticoagulant (1). Deși acest compus se consideră a nu fi un nutrient esențial, este inclus în suplimentele de vitamine B, precum și în cele multivitaminice.

Acidul para-hidroxibenzoic (PHBA) reprezintă unul dintre cei mai importanți poluanți din apele reziduale cu conținut ridicat de derivați fenolici rezultate din industria extracției uleiului de măsline (conținutul de derivați fenolici echivalat în %g acid galic este de circa 17% (2,3). Din acest motiv, PHBA este ales ca reprezentativ pentru comportarea acestor contaminanți în diferite tratamente de epurare (4,5,6). PHBA reprezintă, în același timp, o sursă importantă de carbon și energie pentru dezvoltarea unor microorganisme valoroase, cum ar fi *Azotobacter chroococcum* și *Phanerochaete flavido-alba*, producătoare de enzi-

me utilizate în industria alimentară și industria detergenților (7,8).

Acești acizi, cu importante aplicații medicale, alimentare sau general industriale, deși de proveniență diferită, au fost selectați pentru a se studia comparativ modalitatea în care substituenții diferiți grefați pe o structură chimică de bază pot influența mecanismul și performanțele separării prin extracție reactivă.

Cele mai recente metode de obținere a PABA constau în sinteza chimică plecând de la metil-4-formilbenzoat (9) și biosinteza de către tulpini mutante de *E. coli* (10). Similar, procedeele recente de obținere a PHBA sunt sinteza chimică din p-metoxitoluen (11) sau biosinteza tot de către tulpini mutante de *E. Coli*, pe substrat de glucoză (12). În ambele cazuri, etapele de separare sunt laborioase și necesită consumuri ridicate de materiale și energie. De aceea, separarea prin extracție reactivă a PABA din mediul rezultat în urma sintezei chimice sau biochimice, respectiv recuperarea PHBA din apele reziduale prin aceeași tehnică de extracție prezintă atât avantaje economice, cât și de natură ecologică.

Separarea prin extracție lichid-lichid constituie, în numeroase tehnologii, o soluție viabilă și eficientă, fiind o metodă accesibilă din punct de vedere tehnic și care oferă eficiență ridicată. Aplicarea sa este restrânsă, însă, în cazul compușilor care conțin grupări ionizabile, cum ar fi acizii carboxilici, datorită solubilității reduse a acestora în solvenții organici. În aceste situații, creșterea eficienței extracției se poate realiza prin adăugarea în solventul organic a unui extractant de tipul derivaților organofosforici sau aminici, capabil să transforme solutul într-un compus puternic hidrofob. Procedul este denumit extracție reactivă și a fost aplicat cu succes la separarea unor compuși cu grupări acide.

În acest context, în lucrare sunt prezentate studiile comparative referitoare la ex-

tracția reactivă a PABA și PHBA cu Amberlite LA-2 și acid di-(2-etilhexil) fosforic (D2EHPA). Deoarece polaritatea solventului este un factor determinant al eficienței extracției, studiul mecanismelor și al factorilor care controlează procesele de separare s-a realizat în corelație cu polaritatea solvenților considerați în experimente (n-heptan și diclormetan).

MATERIAL ȘI METODĂ

Experimentele s-au realizat într-o coloană de extracție cu agitare vibratorie, care oferă avantajul unei arii interfaciale de contact dintre faze foarte mari și atingerii rapide a echilibrului. Echipamentul experimental a fost descris în detaliu în lucrările anterioare (13). Durata extracției a fost de 1 minut.

Acizii au fost extrași din soluții apoase ale căror concentrații inițiale au fost de 5 g/L. Extracția s-a realizat cu solvenți având constanta dielectrică semnificativ diferită, respectiv n-heptan: 1,90 și diclormetan: 9,08 (14), în care au fost dizolvați, separat, Amberlite LA-2 și D2EHPA. Concentrația extractanților în solvenții organici a variat între 5 și 80 g/L.

În ambele cazuri, pH-ul fazei apoase inițiale a variat între 1 și 8 și a fost măsurat cu ajutorul unui pH-metru digitalic de tipul Consort C836. Corecția pH-ului la valorile prestabilite s-a realizat cu o soluție 3% H₂SO₄, respectiv cu o soluție 3% NaOH. În timpul experimentelor nu s-au înregistrat modificări ale pH-ului fazei apoase.

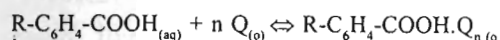
Analiza proceselor de extracție reactivă a PHBA și PHBA s-a realizat prin intermediul randamentelor separării și al coeficienților de distribuție. Aceștia s-au calculat prin dozarea acizilor din soluțiile inițiale și din rafinat și efectuarea bilanțurilor de masă ale acestora în sistemele de extracție. Dozarea s-a realizat prin metoda spectrofotometrică, prin citirea absorbției la 267 nm pentru PABA, respectiv 254 nm pentru

PHBA (15,16).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Indiferent de natura extractantului, extracția reactivă a PABA și PHBA se bazează pe formarea la interfața de separare dintre fazele apoasă și organică a unui compus puternic hidrofob. Structura acestui compus, precum și condițiile de realizare a extracției reactive, depind, însă, de extractantul utilizat.

În extracția reactivă cu Amberlite LA-2, Q, este implicată gruparea $-\text{COOH}$ a ficăru acid, procesul decurgând prin intermediul interacțiunilor interfaciale de tipul legăturilor de hidrogen, dacă acidul este nedisociat în faza apoasă, sau ionice, în cazul disocierii acidului:



Astfel, un rol deosebit în realizarea extracției reactive îl deține pH-ul fazei apoase. Însă influența pH-ului trebuie corelată cu natura substituentului distinctiv al solutului și cu polaritatea solventului. În cazul extracției PABA cu Amberlite LA-2, din figura 1 se poate constata că, indiferent de extractantul utilizat, eficiența extracției reactive crește inițial cu creșterea pH-ului soluției apoase, atinge un maxim, după care se reduce.

Existența maximului gradului de extrac-

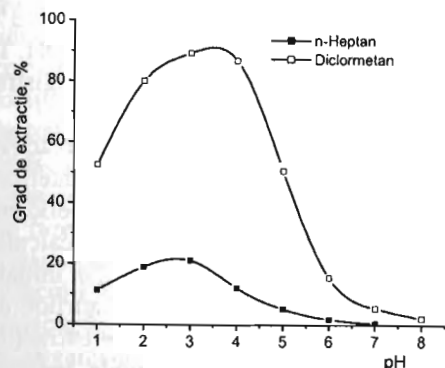


Fig. 1. Influența pH-ului fazei apoase inițiale asupra eficienței extracției reactive a PABA cu Amberlite LA-2 (concentrație extractant: 20 g/L)

ție este rezultatul ionizării grupării aminice în domeniul puternic acid ($\text{pK}_{a1} = 2,50$ (16)), ceea ce limitează eficiența extracției. În același timp, creșterea valorii pH-ului induce disocierea din ce în ce mai pronunțată a grupării $-\text{COOH}$ ($\text{pK}_{a2} = 4,87$ (16)) și, implicit, reducerea gradului de extracție. Astfel, prin efectele contrare pe care le creează creșterea valorii pH-ului, se atinge randamentul maxim al extracției reactive cu Amberlite LA-2 la $\text{pH} = 3$ indiferent de solventul utilizat.

Analiza extracției reactive a PHBA cu Amberlite LA-2 în cei doi solvenți a indicat diferențe semnificative între dependențele dintre eficiența extracției și pH-ul fazei apoase inițiale (fig. 2).

Astfel, în cazul realizării extracției în diclorometan, se constată existența unei valori maxime a gradului de extracție, similar celui înregistrat pentru PABA. Această variație este, de această dată, rezultatul protonării grupării $-\text{COOH}$ și/sau a grupării $-\text{OH}$ fenolic în domeniul puternic acid, ceea ce reduce hidrofobicitatea compusului format în urma reacției interfaciale. Creșterea valorii pH-ului determină disocierea grupării $-\text{COOH}$ ($\text{pK}_a = 4,48$ (16)) cu reducerea randamentului extracției. Randamentul maxim al extracției reactive a PHBA cu Amberlite LA-2 se atinge, în diclorometan, tot la $\text{pH} = 3$.

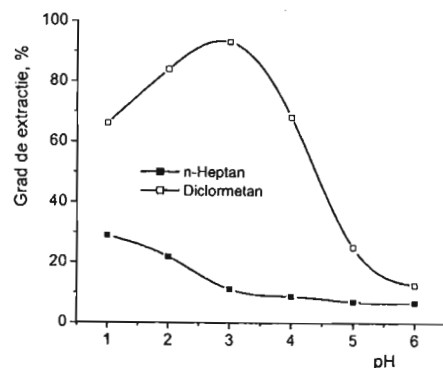


Fig. 2. Influența pH-ului fazei apoase inițiale asupra eficienței extracției reactive a PHBA cu Amberlite LA-2 (concentrație extractant: 20 g/L)

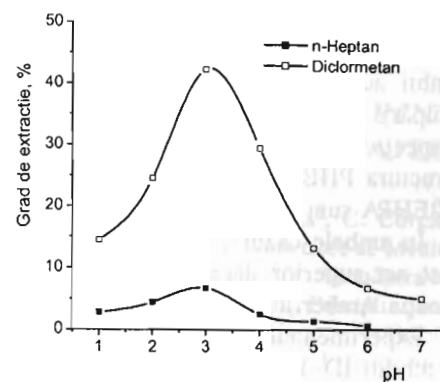
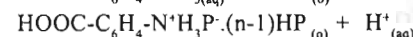
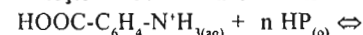


Fig. 3. Influența pH-ului fazei apoase inițiale asupra eficienței extracției reactive a PABA cu D2EHPA (concentrație extractant: 20 g/L)

În schimb, în cazul utilizării n-heptanului, randamentul extracției scade continuu cu creșterea valorii pH-ului (fig. 2). Explicația acestei diferențe între modalitatea de influență de către pH a eficienței extracției ar putea consta în posibilitatea formării în n-heptan a unor aducți aminici, care, prin mărirea hidrofobității produsului interfacial, să compenseze efectul negativ al protonării grupării carboxilice sau fenolice în domeniul puternic acid. Disocierea grupării $-\text{COOH}$ reduce continuu gradul de extracție odată cu creșterea pH-ului.

Extracția reactivă cu D2EHPA indică o comportare total diferită a sistemelor investigate, datorită implicării substituenților specifici. Pentru PABA, extracția cu extractantul organofosforic decurge în condițiile în care N aminic se găsește în faza apoasă sub formă de ion amoniu, respectiv în domeniul acid, procesul decurgând printr-o reacție interfacială de schimb ionic:



Însă, în domeniul puternic acid, se produce protonarea agentului de extracție, fenomen care îl face incapabil să mai reacționeze cu acidul p-aminobenzoic (17). În aceste circumstanțe, pH-ul optim de realizare a extracției reactive a PABA este 3, conform figurii 3.

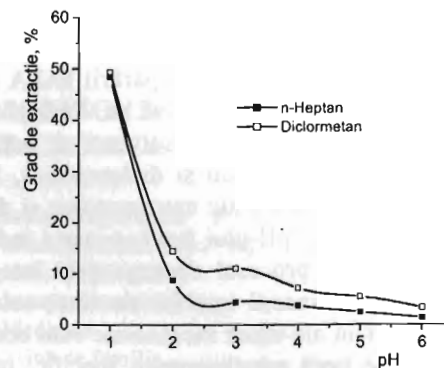
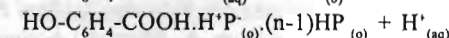
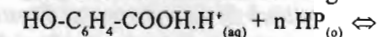


Fig. 4. Influența pH-ului fazei apoase inițiale asupra eficienței extracției reactive a PHBA cu D2EHPA (concentrație extractant: 20 g/L)

În cazul extracției PHBA, din figura 4 se observă că, indiferent de solventul utilizat, gradul de extracție scade puternic de la valoarea corespunzătoare $\text{pH} = 1$ a fazei apoase, la cea corespunzătoare $\text{pH} = 2$, scăderea fiind apoi mai lentă odată cu creșterea pH-ului. Eficiența extracției în cei doi solvenți este similară pentru $\text{pH} = 1$, devenind apoi sensibil mai mare în cazul folosirii diclorometanului.

Variația înregistrată este consecința mecanismului de realizare a extracției PHBA cu D2EHPA, care se bazează, după cum a fost menționat anterior, pe o reacție interfacială de schimb ionic, în acest caz solutul trebuind să existe în faza apoasă în formă protonată. În mediu puternic acid, protonarea PHBA se poate realiza, în principal, la gruparea $-\text{COOH}$ și, eventual, la gruparea $-\text{OH}$ fenolică, aceasta fiind o bază Lewis slabă (18). Astfel, dependența dintre randamentul separării și pH sugerează următorul mecanism de realizare a extracției reactive cu extractantul organofosforic:



Indiferent de mecanismul extracției reactive, se constată că cea mai eficientă combinație extractant-solvent este Amberlite LA-2 - diclorometan.

CONCLUZII

Studiul comparativ al separării PABA și PHBA prin extracție reactivă cu Amberlite LA-2 și D2EHPA în doi solvenți cu polarități diferite (n-heptan și diclorometan), la diferite concentrații ale extractanților și diferite valori ale pH-ului fazei apoase a indicat faptul că procesul decurge prin intermediul unor reacții interfaciale între solut și extractant ale căror mecanisme sunt controlate de tipul substituentului specific, natura extractantului și polaritatea solventului.

Extracția reactivă cu Amberlite LA-2 decurge printr-un mecanism similar pentru ambii acizi. În schimb, datorită ionizării grupării aminice din structura PABA și, respectiv, a protonării grupării fenolice din structura PHBA, mecanismele extracției cu D2EHPA sunt diferite.

În ambele cazuri, gradul de extracție a fost net superior dacă se utilizează combinația Amberlite LA-2 - diclorometan.

Experimentele au fost realizate în cadrul grantului ID 317/2007, finanțat de UEFIS-CSU - CNCSIS

BIBLIOGRAFIE

1. Akberova SI. New biological properties of p-aminobenzoic acid. *Biol Bull* 2002; 29: 390-393.
2. Cuomo J, Rabovsky AB. Antioxidant compositions extracted from a wastewater from olive oil production. *Patent US* 2002; 6361803.
3. Zafra A, Juarez MJB, Blanc R, Navalón A, Gonzales J, Vilchez JL. Determination of polyphenolic compounds in wastewater olive oil by gas chromatography-mass spectrometry. *Talanta* 2006; 70: 213-218.
4. Beltran-Heredia J, Torregrosa J, Dominguez JR, Peres JA. Comparison of the degradation of p-hydroxybenzoic acid in aqueous solution by several oxidation processes. *Chemosphere* 2001; 42: 351-359.
5. Gonzalez MD, Moreno E, Quevedo-Sarmiento J, Ramos-Cormenzana A. Studies on antibacterial activity of wastewater from olive oil mills (alpechin): inhibitory activity of phenolic and fatty acids. *Chemosphere* 1990; 20: 423-427.
6. Benitez FJ, Beltran-Heredia J, Peres JA, Dominguez JR. Kinetics of p-hydroxybenzoic acid photodecomposition and ozonation in a batch reactor. *J Hazard Mat* 2000; 73: 161-178.
7. Juarez B, Martinez-Toledo MV, Gonzalez-Lopez J. Growth of *Azotobacter chroococcum* in chemically defined media containing p-hydroxybenzoic acid and protocatechuic acid. *Chemosphere* 2005; 59: 1361-1365.
8. de la Rubia T, Ruiz E, Pérez J, Martínez J. Properties of a laccase produced by *Phanerochaete flavidio-alba* induced by vanillin. *Arch Microbiol* 2002; 179: 70-73.
9. Park SS, Park JH, Kim SH, Hwang SH. Method for preparing p-aminobenzoic acid. *Patent WO* 2003; 072534.
10. Amaratunga M, Lobos JH, Johnson BF, Williams ED. Genetically engineered microorganisms and method for producing 4-aminobenzoic acid. *Patent US* 2000; 6030819.
11. Fjare KA. Process for preparation of p-hydroxybenzoic acid from p-methoxytoluene. *Patent US* 1988; 4740614.
12. Barker JL, Frost JW. Microbial synthesis of p-hydroxybenzoic acid from glucose. *Biotechnol Bioeng* 2001; 76: 376-381.
13. Cașcaval D, Galaction AI, Blaga AC, Cămăruț M. *Sep Sci Technol* 2007; 42: 389-392.
14. Weast RC. *Handbook of Chemistry and Physics*. 54th ed. Cleveland: CRC Press, 1974.
15. Chisvert A, Izquierdo JV, Salvador A. *Anal Bioanal Chem* 2002; 374: 963-973.
16. Sircar D, Roychowdhury A, Mitra A. Accumulation of p-hydroxybenzoic acid in hairy roots of *Daucus carota*. *J Plant Phys* 2007; 164: 1358-1361.
17. Cașcaval D, Oniscu C, Galaction AI. Selective separation of amino acids by reactive extraction. *Biochem Eng J* 2001; 7: 171-176.
18. Allinger NL, Cava MP, de Jongh DC, Johnson CR, Lebel NA, Stevens CL. *Organic Chemistry*. 2nd ed. New York: Worth Publishers Inc., 1979.

DISPOZITIV WIRELESS PENTRU MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU AFECȚIUNI CRONICE

R. Ciorap¹, D. Zaharia¹, C. Corciovă¹, Monica Ungureanu², R. Lupu³, A. Stan³

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași

Facultatea de Bioinginerie Medicală

1. Disciplina de Instrumentație Biomedicală

Facultatea de Medicină

2. Disciplina de Medicină de familie

Universitatea Tehnică "Gh. Asachi" Iași

3. Facultatea de Automatică și Calculatoare

WIRELESS DEVICE FOR MONITORING THE PATIENTS WITH CHRONIC DISEASE

(Abstract): Remote monitoring of chronic diseases can improve health outcomes and potentially lower health care costs. The high number of the patients, suffering of chronically diseases, who wish to stay at home rather than in a hospital increasing the need of homecare monitoring and have lead to a high demand of wearable medical devices. Also, extended patient monitoring during normal activity has become a very important target. **Material and method**: In this paper are presented the design of the wireless monitoring devices based on ultra low power circuits, high storage memory flash, bluetooth communication and the firmware for the management of the monitoring device. **Results**: The monitoring device is built using an ultra low power microcontroller (MSP430 from Texas Instruments) that offers the advantage of high integration of some circuits. The custom made electronic boards used for biosignal acquisition are also included modules for storage device (SD/MMC card) with FAT32 file system and Bluetooth device for short-range communication used for data transmission between monitoring device and PC or PDA. **Conclusion**: The work was focused on design and implementation of an ultra low power wearable device able to acquire patient vital parameters, causing minimal discomfort and allowing high mobility. The proposed wireless device could be used as a warning system for monitoring during normal activity. **Key words**: E-HEALTH, WIRELESS DEVICE, PATIENT MONITORING, CHRONIC DISEASE, BIOMEDICAL MEASUREMENT, TELEMEDICINE

Bolile cronice afectează populația tuturor țărilor lumii, prevalența acestora crescând foarte mult în ultimii ani datorită schimbărilor demografice și a stilului de viață precum și datorită creșterii speranței de viață. Într-un studiu al OMS (1) se estimează că 86% din decesele din Europa se datorează bolilor cronice. În același studiu se arată că 50 până la 80% din fondurile sistemului de sănătate la nivel global sunt cheltuite cu tratamentul bolilor cronice care corelat cu

creșterea numărului de bolnavi cronici impune o schimbare radicală a sistemului de management al acestor maladii. Una din soluțiile de scădere a costurilor ar fi reducerea numărului de zile de spitalizare prin utilizarea monitorizării evoluției bolii la domiciliul pacientului. Soluția este cu atât mai eficientă dacă ținem cont că majoritatea bolnavilor cronici au vârste înaintate.

Lucrarea de față prezintă o parte din rezultatele etapei 2 a proiectului de cerc-

tare PNCDI-II 11-070-2007 intitulat "Soluție integrată e-health de monitorizare a parametrilor vitali la pacienții cu afecțiuni cronice - SIMPA". Proiectul SIMPA își propune să dezvolte un dispozitiv medical pentru monitorizarea unor parametri vitali la pacienții cu diverse afecțiuni cronice care împreună cu o aplicație software să furnizeze o soluție integrată de monitorizare a evoluției bolii în vederea optimizării personalizate a tratamentului. Sistemul propus se dorește a fi un instrument eficient și sigur care transferă datele de la diferite dispozitive de măsură către medicul curant, actualizarea periodică a datelor pacientului fiind un factor esențial pentru reușita managementului acestor boli.

MATERIAL ȘI METODĂ

Sistemul conceput de noi va avea la baza două componente esențiale :

- dispozitivul "inteligent" care preia rezultatele determinărilor parametrilor monitorizați cu dispozitive uzuale "low cost" compară valorile cu cele măsurate anterior și transmite către serverul aflat la centrul medical rezultatele brute precum și un indice privind evoluția parametrului urmărit.

- stația centrală care primește datele prin internet sau transmise prin telefonie mobilă.

Originalitatea soluției propuse de noi constă în zona în care dorim să aplicăm sistemul și anume pentru femeile însărcinate

cu boli cronice, care sunt în evidența medicilor de familie.

Dispozitivul conceput în această fază captează următorii parametri : glicemia, tensiunea arterială, ritmul cardiac, saturația de oxigen, greutatea și compoziția corporală (cantitatea de apă din țesuturi), schema bloc fiind prezentată în fig. 1.

Au fost analizate (2) mai multe configurații de circuit pentru determinarea celor 6 parametri. Metoda de determinare a concentrației glucozei este de tip amperimetric. Senzorul de glucoză este o bandă electrochimică pentru diagnostic care folosește enzime de oxidază a glucozei împreună cu trei electrozi. Doi din aceștia sunt electrozi activi iar cel de al treilea este electrod de referință.

Când banda de test este introdusă în aparat, un curent predeterminat ($1\mu A$) este aplicat între electrozii activi și cel de referință. Enzimele benzii de test sunt concentrate într-o "zonă de reacție". Când enzima devine activă catalitic (mostră de sânge este aplicată corect), enzima și compusul mediator transferă electroni către electrod. Astfel se închide circuitul între electrozi și rezultă o cădere rapidă a tensiunii de la bornele acestora. Relația curent-glucoză devine liniară după aproximativ 3 secunde de la aplicarea mostrei de sânge. Măsurarea este făcută după aproximativ 5 secunde de la începutul testului. Am folosit benzi de

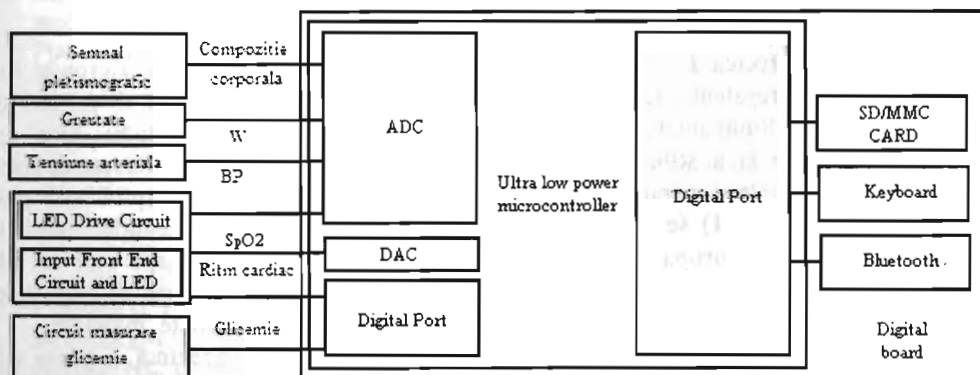


Fig. 1. Schema bloc a dispozitivului de monitorizare

test comerciale existente pe piața românească și care au un preț de cost redus. Modul de măsurare a glicemiei este coordonat de un microcontroler din familia MCS 430.

Modulul de pulsoximetrie (3) este conceput având la bază tot un microcontroler din familia MCS 430. Am folosit metoda optică de determinare a procentului de oxigen din sânge calculând raportul dintre oxihemoglobina și hemoglobina totală bazată pe absorbantă diferită a două radiații : una în lumină roșie (660 nm) și cealaltă în infraroșu (940 nm). Tot cu acest circuit se va determina și ritmul cardiac.

Pentru măsurarea tensiunii arteriale se va folosi metoda oscilometrică, circuitul de măsură fiind astfel conceput ca un microcontroler din dispozitivul de procesare memorare și transmisie a parametrilor monitorizați să comande și pompa pentru umflat/dezumflat manșeta odată cu furnizarea comenzilor START MĂSURARE și STOP MĂSURARE.

Pentru determinarea compoziției corporale se folosește metoda pletismografiei de impedanță. Au fost proiectate și simulate mai multe configurații de circuit. Din semnalul înregistrat folosind formulele existente în literatura de specialitate se determină indicele corporal și se poate calcula cantitatea de apă și/sau grăsime din organism.

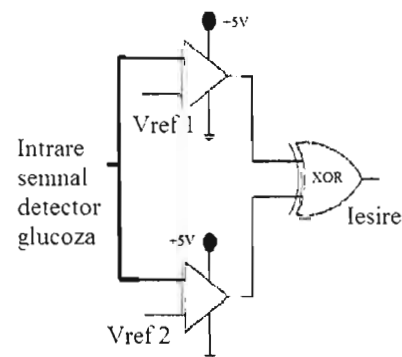


Fig. 2. Trigger-ul de glucoză

REZULTATE

Trigger-ul de glucoză (fig. 2) este folosit pentru a iniția conversia analog digitală. Trigger-ul este realizat cu un amplificator comparator LM358 cu două comparatoare pe capsulă. Ieșirea amplificatorului intră într-o poartă SAU-EXCLUSIV. Comparatorul 1 are setată o tensiune de referință de 50 mV iar comparatorul 2 de 100 mV. Când tensiunea ajunge la 50 mV, comparatorul 1 intră în HIGH. Când tensiunea ajunge la 100 mV, comparatorul 2 intră în HIGH. Când unul din comparatoare este în starea HIGH, ieșirea XOR este tot HIGH. Dacă amândouă comparatoarele sunt în HIGH sau LOW, ieșirea SAU-EXCLUSIV este LOW. Micro-controlerul detectează semnalul de la trigger-ul de glucoză, care este apoi folosit pentru a începe secvența de achiziție de semnal. La 2 secunde de la semnalul de la trigger convertorul analog-digital ia o singură măsurătoare. În fig. 3 se poate vedea curba de tensiune și semnalul de trigger.

Circuitul pentru măsurarea SpO_2 este prezentat în fig. 4. Am folosit un traductor de pulsoximetrie de tip DS 100A. Curentul care circulă prin LED-uri, și prin urmare nivelul de iluminare, este controlat de MCS430. OA_0 este un amplificator de transimpedanță folosit la amplificarea semnalului detectat de fotodiodă. Deoarece semnalul este foarte slab ca intensitate, este important ca acest amplificator să aibă un curent de drift redus. La ieșire semnalul conține în mare parte componente DC și puține componente AC (în jur de $10 mV_{VV}$). Componenta DC

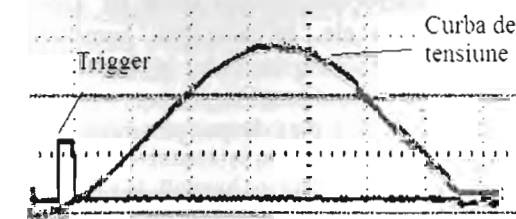
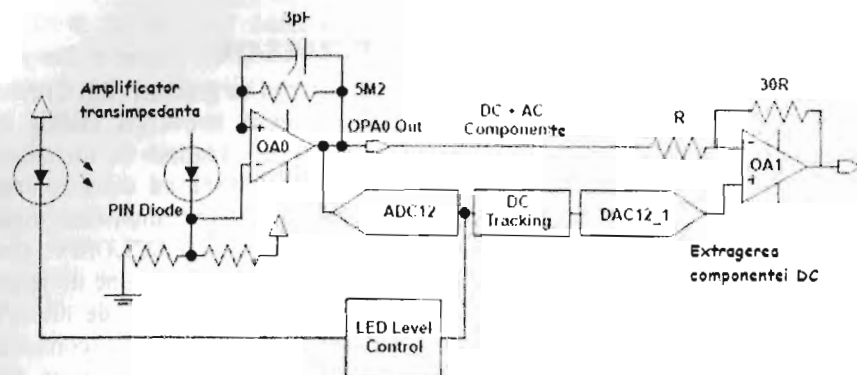


Fig. 3. Curba de tensiune și semnalul de trigger

Fig. 4. Circuitul de măsură a SpO_2 și determinare a ritmului cardiac

este cauzată de părți mai mici de țesut izolat ce poartă oxigen. Slaba componentă AC este dată de modularea luminii de către oxigenul purtat de sângele arterial, plus zgomotul de la lumina ambientală de 50-60 Hz. Acest semnal trebuie extras și amplificat. Extragerea și amplificarea componentei AC a ieșirii OA_0 este făcută de al doilea amplificator OA_1 . Filtrul DC extrage componenta DC a semnalului și este folosit ca o intrare pentru OA_1 .

Datorită cantității mari de operații pentru determinarea SpO_2 și a ritmului cardiac, precum și a efortului de calcul crescut pentru salvarea datelor pe memorie SD/MMC, conversiile ADC și comunicațiile seriale (UART și SPI) am optat pentru 2 microcontrolere și am distribuit efortul aproximativ egal între cele 2. Cele 2 microcontrolere sunt conectate între ele printr-o interfață serială și există o relație de tip *master-slave*. Microcontrolerul master este cel care se ocupă, printre altele, și de comunicația radio. Microcontrolerul *master* trimite comenzi microcontrolerului *slave* iar acesta răspunde la ele. În principal, comenzile trimise de *master* slave-ului se încadrează pe următoarele direcții:

- Trimitere date despre parametrul HR către *master*
- Trimitere date despre parametrul SpO_2 către *master*
- Închidere modul HR și/sau modul SpO_2

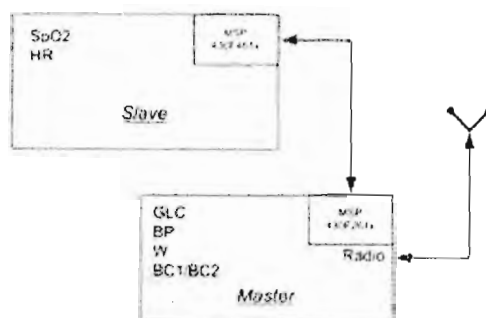


Fig. 5. Structura dispozitivului wireless de monitorizare

pe *slave*.

Rolurile coordonatorului în sistem sunt următoarele:

- Asigură funcționarea rețelei radio (coordonator la nivel de rețea radio IEEE 802.15.4)
- Execută comenzile primite de la un eventual calculator conectat la el
- Inițializează dispozitivul mobil de monitorizare intrat în rețeaua radio
- Asigura funcția de bridge între MPMT-PM-urile care trimit datele și PC-ul, în caz ca memorarea datelor se face pe PC.

Structura dispozitivului wireless de monitorizare este prezentată în fig. 5.

DISCUȚII

Microcontrolerele sunt alese pentru costul lor scăzut. Pe lângă acest aspect, microcontrolerele sunt preferate și pentru inte-

grarea pe chip a perifericelor precum și pentru eficiența codului. Cele 2 tipuri de microcontrolere de pe dispozitivele mobile de monitorizare sunt: MSP430F261x și MSP430FG461x. Pentru a putea conecta la o rețea Ethernet sistemul de monitorizare, am folosit un controler Ethernet fabricat de Microchip cu numele de serie ENC28J60. Modemurile radio care sunt folosite în acest dispozitiv respectă specificațiile standardului IEEE 802.15.4, suportând rețele wireless low-cost și low-power.

CONCLUZII

În concluzie, această lucrare prezintă unele soluții hardware și software pentru proiectarea unui dispozitiv wireless cu un consum redus de energie și cu un cost de producție minim. Evident, rezultatele demonstrează că mai există încă o muncă semnificativă pentru ca dispozitivul wireless prezentat să poată fi integrat în rețeaua de monitorizare concepută în cadrul proiectului SIMPA.

BIBLIOGRAFIE

1. Singh D. How can chronic disease management programmes operate across care settings and providers? WHO European Ministerial Conference on Health Systems „Health Systems, Health and Wealth” Tallinn, Estonia 25-27 June 2008.
2. Ciorap R, Zaharia D, Corciova C, Ungureanu M. Sistem de monitorizare a parametrilor cardiovasculari pentru conducători auto. *Rev Med Chir* 2008; 112 (1): 263-265.
3. Chan V, Underwood S. *A Single-Chip Pulsoximetry Design Using the MSP430*. Texas Instruments, 2005.
4. Bronzino JD. *The Biomedical Engineering Handbook*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press in cooperation with IEEE Press, 2000.
5. Ederle J, Blanchard S, Bronzino JD. *Introduction to Biomedical Engineering*. ELSEVIER Academic Press, 2005.
6. Ermes M, Parkka J, Mantjarvi J, Korhonen I. Detection of daily activities and sports with wearable sensors in controlled and uncontrolled conditions. *Information Technology in Biomedicine* 2008; 12: 20-26.

NOUTĂȚI

ROLUL NEUROGENEZEI CONTINUE ÎN MENȚINEREA INTEGRITĂȚII STRUCTURALE ȘI FUNCȚIONALE A CREIERULUI ADULT

Importanța funcțională a neurogenezei la adult este încă neelucidată. Utilizând tehnici de marcare și amprentare genică la șoarecele adult, s-a evidențiat faptul că neurogeneza continuă constă în înlocuirea majorității granulațiilor neuronale din bulbul olfactiv, precum și în adăugarea substanțială de granulații neuronale spre girusul hipocampic. Ablația genetică a noilor neuroni formați la șoarecele adult conduce la o scădere gradată a numărului de celule granulare din bulbul olfactiv și respectiv inhibarea masivă a numărului de celule granulare din girusul hipocampic, cu afectarea comportamentală și a memoriei hipocampo-dependente. Aceste rezultate sugerează că neurogeneza este necesară la adult pentru menținerea și respectarea întregului sistem neuronal în bulbul olfactiv, precum și pentru modularea și perfecționarea circuitelor neuronale existente în girusul hipocampic (Imayashi I et al. Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain. *Nat Neur* 2008; 11: 1153-1161).

Carmen Zamfir

TERMINOLOGIE MEDICALĂ

INFLUENȚE GERMANE ASUPRA TERMINOLOGIEI MEDICALE ROMÂNEȘTI

R.G. Răcilă, Irena Răileanu, V. Rusu

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

Disciplina de Biofizică și Medicină nucleară

GERMAN INFLUENCES ON ROMANIAN MEDICAL TERMINOLOGY (Abstract):
The medical terminology plays a key part both in the study of medicine as well as in its practice. Moreover, understanding the medical terms is important not only for the doctor but also for the patients who want to learn more about their condition. For these reasons we believe that the study of medical terminology is one of great interest. The aim of our paper was to evaluate the German linguistic and medical influences on the evolution of the Romanian medical terminology. Since the Romanian-German cultural contacts date back to the 12th century we had reasons to believe that the number of German medical words in Romanian would be significant. To our surprise, the Romanian language has very few German words and even less medical terms of German origin. However, when we searched the list of diseases coined after famous medical personalities, we found out that 26 % of them bore the names of German doctors and scientists. Taken together this proves that the German medical school played an important role on the evolution of Romanian medicine despite the fact that the Romanian vocabulary was slightly influenced by the German language. We explain this fact on the structural differences between the Romanian and German languages, which make it hard for German loans to be integrated in the Romanian lexis. In conclusion we state that the German influence on the Romanian medical terminology is weak despite the important contribution of the German medical school to the development of medical education and healthcare in Romania. **Key words:** MEDICAL TERMINOLOGY, MEDICAL TERM, MEDICAL MEANINGS.

„Une science n'est qu'une langue bien faite” susținea filosoful francez Étienne Bonnot de Condillac (1715-1780) considerând că noțiunile unei științe alcătuiesc un limbaj particular (1). Deprinderea acestuia se face în mod treptat pe măsura aprofundării noțiunilor științifice, încât putem afirma că studiul unei științe este în fapt învățarea limbii științei respective.

Medicina nu este doar o știință ci artă și meșteșug, îndeletnicire care din cele mai vechi timpuri și-a conturat propriul său vocabular. Studiarea acestuia, facilitează înțelegerea termenilor medicali și redă imaginea diacronică a secole de gândire medi-

cală, constituind principala provocare și preocupare a autorilor.

În lucrarea de față ne propunem să studiem influențele germane asupra terminologiei medicale românești. În demersul nostru am urmărit pe de o parte particularitățile raporturilor lingvistice româno-germane, iar pe de altă parte am analizat o serie de termeni medicali proveniți din germană sau introduși în vocabularul de specialitate de cercetători germani. Ca material și surse de informare am folosit lucrări din domeniul lingvisticii și lexicologiei românești și germane.

Proporția cuvintelor de origine germană pătrunse în limba română este redusă (1,77%),

fapt oarecum surprinzător având în vedere istoria contactelor lingvistice româno-germane (2).

Acestea pot fi împărțite istoric în trei mari perioade: prima începând cu sec III-IV d.Hr. caracterizată de prezența triburilor migratoare germanice la nord și sud de Dunăre, o a doua perioadă începută în secolul al XII-lea odată cu statornicirea sașilor în Transilvania și, în fine, perioada secolelor XVII-XIX de extindere a dominației habsburgice în teritoriile locuite de români. Le vom analiza pe rând.

Retragerea aureliană (274-275 d.Hr.) a trupelor române din Dacia a lăsat arcul carpatic expus pătrunderii populațiilor migratoare de neam germanic. Vandalii, goții și taifalii, iar după destrămarea imperiului hun (454) scirii, rugii și gepizii și-au exercitat influența în spațiul de formare a limbii române. Unele seminții au poposit doar pentru o scurtă perioadă pe meleagurile noastre și prin urmare, dovezile istorice și arheologice ale trecerii lor sunt puține și de cele mai multe ori contradictorii (3).

Contradictorii sunt însă și păreri lingvistice privind prezența în limba română a elementelor vechi germanice. Filologul german Ernst Gamillscheg, identifică 65 de cuvinte românești păstrate din graiurile ostrogote (4). Păreri sale însă, au fost contestate de alți cercetători precum Al. Rosetti, S. Pușcariu sau G. Ivănescu, încât lista etimologiilor vechi germane s-a redus simțitor. Aceasta cuprinde astăzi cuvinte precum: *boare*, *brusture*, *burtă*, *gard*, *strănut*, *rapăn*, *nasture* sau *a căina* provenite din gotă sau gepidă și cuvintele *bardă*, *ghioagă* sau *smicea* a căror proveniență longobardă este intens disputată (5, 6).

În ciuda tuturor străduințelor de a căuta origini vechi germane pentru unele cuvinte românești, majoritatea cercetătorilor adoptă astăzi poziția exprimată de Al. Rosetti:

„... existența în limba română a unor elemente de vocabular vechi germanice poate

fi presupusă numai pentru 3-4 cuvinte dar nu poate fi probată” (7). Nu același lucru poate fi spus însă despre împrumuturile românești din graiul săsesc. Mult mai numeroase și atent cercetate de lingviști, ele au rezultat în urma conviețuirii de secole a celor două popoare în Transilvania.

Migrația sașilor a început în secolul al XII-lea atunci când regele maghiar Geisa al II-lea apelează la coloniști germani pentru a popula și apăra partea de est a Transilvaniei. Chemarea sa, se răspândește cu ajutorul clerului catolic în mai multe regiuni: Saxonia, Luxemburg, Thuringer, zona infra-renană și a râului Mosel (8). Prin urmare, oameni nevoiași, meșteșugari, dar și nobili, s-au strămutat pe parcursul a două secole în Transilvania, aducând odată cu ei și primele influențe lingvistice și culturale germane. Deși numiți sași atât de români cât și de maghiari, coloniștii germani nu proveneau doar din Saxonia ci din toate regiunile enumerate mai sus, astfel încât inițial graiul lor era un amestec de idiomuri vest-germane.

În timp însă, graiul săsesc și-a conturat o formă proprie care deși se aseamănă fonetic și lexical cu dialectul vest-german luxemburghez (9) nu se identifică cu acesta fiind presărat de numeroase cuvinte românești. Printre acestea sunt substantive românești ca: *batsch* (*baci*), *berbetsch* (*berbece*), *brinsekäs* (*brânză*), *purtschelchen* (*purcel*), dar și verbe *afuresin*, *apukan*, adjective *buzatish*, *ameritish* (*amărât*), sau chiar expresii, unele împrumutate direct *spunemult*, *papelapte* sau prin calchiere *der Himmel des Mundes* (*cerul gurii*) (10,11).

Prin contrast, numărul săsismelor prezente în vocabularul de bază al limbii române se rezumă doar la câteva cuvinte printre care *șold* (*șas. Scholder*) și *ochelari* (*șas Okelar*). Bineînțeles că împrumuturilor săsești în limba noastră sunt mult mai numeroase însă ele denotă realități medievale și obiecte meșteșugărești, având astăzi o circulație redusă (5,12).

O influență mult mai pătrunzătoare au exercitat-o sașii asupra civilizației transilvănene. Așezați în orașe fortificate, ei au format în secolul XVI o societate înfloritoare în care școala, tipăriturile și religia erau prețuite și cultivate. Iluminismul și reforma luterană au dus la răspândirea scrisului nu doar în mijlocul lor ci și în rândul populației române (13). La Brașov de pildă, copiii români înscriși în gimnaziul lui *Johannes Honterus*, aveau posibilitatea să studieze texte bisericești scrise în limba maternă (14). În aceeași perioadă au apărut și primele texte religioase tipărite în limba română cum ar fi *Apostolul* sau *Psaltirea*, ambele lucrări fiind îngrijite de către diaconul *Coresi* (15).

Influența civilizatoare a sașilor nu a rămas fără urmări, iar în secolele XVII-XVIII numărul elevilor români din școlilor transilvănene s-a înmulțit simțitor. Dintre aceștia s-au ridicat reprezentanți de seamă ai școlii ardelenice ca *Samuil Micu-Clain*, *Gheorghe Șincai* sau *Petru Maior* scriitori care deși educați în spirit german au fost cei mai infocați susținători ai latinității limbii române.

La sfârșitul secolului al XVII-lea un al doilea val de coloniști germani s-a stabilit în *Banat* și *Bucovina*. Majoritatea lor au străbătut pe *Dunăre* distanța până la noi și pentru că își începeau călătoria în *Suabia* au fost numiți șvabi dunăreni. Etnic însă, marea majoritate 75 % proveneau din regiunea *Pfalz* și doar 2 % erau șvabi (2). Venirea lor a adus în limba română noi împrumuturi germane denumind meseriile și obiectele pe care le foloseau. Din aceasta perioadă am împrumutat cuvinte precum *ilindru* (*Zillinder*), *foraibăr* (*Vorreiber*), *ghivent* (*Gewinde*), *șperaclu* (*Sperrhaken*) și multe altele denumind nu doar obiecte și meserii, ci și obiceiuri culinare *sprit* (*Spritzer*), *bere* (*Bier*), *lebărvurst* (*Leberwurst*), sau

termeni argotici ca *fraier* (*Freier*) și *blau* (din sintagma germană *Blauer Montag / Ich mache Blau*).¹

Relațiile culturale româno-germane s-au intensificat în secolul XIX când numeroși români au urmat studiile universităților germane. Printre aceștia amintim pe *Gheorghe Asachi* a cărui formație germană s-a reflectat în organizarea primei programei școlare românești ce cuprindea atât ore de limbă cât și de geografie germană (16).

Dintre fondatorii *Junimii* doar *Vasile Pogor* era de formație franceză, restul printre care nume marcante ale culturii noastre ca *Titu Maiorescu*, *Petre Carp*, *Iacob Negruzzi* și *Theodor Rosetti* au primit toți o educație germană.

În aceeași perioadă s-au stabilit în Principatele Romane, medici germani printre care menționăm pe *Iacob Cihac* și *Basilius Bürger* care împreună cu doi medici bucovineni au înființat la Iași *Societatea de Medici și Naturaliști*, punând astfel bazele publicisticii medicale moderne.

În concluzie, putem afirma că începuturile culturii române în secolul al XIX-lea au stat sub auspiciile școlii și civilizației germane.

În ciuda lungii istorii a raporturilor lingvistice româno-germane și a tuturor influențelor culturale din perioada modernă, lexicul românesc păstrează puține urme germane. Terminologia științifică, partea vocabularului alcătuită preponderent din împrumuturi și neologisme și într-un fel protejată de transformările suferite în limba vorbită, nu a cunoscut nici ea o influență germană mai importantă.

Într-o cercetare (11) întreprinsă pe un număr de 2097 de cuvinte din *Dicționarul tehnic poliglot*, *D. Macrea* susținea existența a doar 2,24 % termeni de origine germană comparativ cu 56,36 % elemente

¹ Cuvântul *fraier* este împrumutat în limba română din germ *Freier* termen argotic prin care nemții denumesc clientul unei prostituate. Substantivul *Blau*, indexat în DEX provine din expresia *a face blau* adică *a lipsi nemotivat de la serviciu* și corespunde sintagmei germane *Ich mache Blau*.

franțuzești. Deși datează din anul 1970 cercetarea profesorului bucureștean probează numărul scăzut al termenilor germani în ciuda prestigiului de care se bucură știința și tehnologiile germane printre romani.

Cum explicăm faptul că în urma a secole de conveșuire cu sașii, într-o țară în care viața culturală modernă a început sub influența școlii germane și vorbind o limbă în care împrumuturile sunt ușor și rapid adoptate avem atât de puține etimoane germane? Răspunsul îl oferă cercetarea particularităților ce deosebesc limba noastră de cea germană.

În primul rând, româna aparține limbilor romanice, în care principalele rădăcini morfologice sunt latinești iar derivarea se face frecvent cu sufixe, spre deosebire de germană unde derivarea este preponderent prefixală (17). Formarea de cuvinte noi prin compunere este un mijloc judicios de a scurta exprimarea fiind folosit foarte des în germană dar foarte rar în română.² Calchieria este pentru germani modul cel mai adecvat de a introduce elemente străine în limbă, pe când româna este mult mai deschisă împrumutului direct³.

Titu Maiorescu explică poate cel mai bine deosebiriile dintre cele două limbi pe seama spiritualității diferite ale celor două popoare: „... nu este popor modern care să aibă atâtea idei abstracte și, prin urmare, atâtea cuvinte abstracte câte le au germanii. Cauza trebuie să fie o predispoziție naturală. În proporția în care un popor este mai puțin impresionabil prin sensuri decât altul, în acea proporție el va

fi mai aplecat spre abstracțiunile științei, pe când celălalt va fi mai atras spre senzualitatea artelor“ (18).

Acceptăm că diferențele lingvistice și spirituale dintre două popoare constituie principala barieră în fața împrumutului, însă cum explicăm faptul că ele au frânat doar pătrunderea elementului german, în timp ce franțuzismele au fost rapid integrate în lexic? Într-o cercetare (16) efectuată asupra vocabularului limbii române contemporane *Cornelia Cujbă* identifica un număr de 72 de termeni medicali de origine germană și un număr de 84 de termeni împrumutați din franceză și germană. Printre cei din urmă se numără *aspirina* și *röntgenterapie*⁴, cuvinte prin excelență germane pe care lingvistii români au simțit nevoia să le împrumute din franceză. Această curiozitate lingvistică este rezultatul curentului purist de înnoire a limbii, numit de *Sextil Pușcariu* drept relatinizarea limbii române (19). Puține idealuri i-au unit mai strâns pe români decât acela de a demonstra latinitatea limbii pe care o vorbesc. Inițiat de membrii școlii ardelenice curentul purist s-a răspândit rapid în rândul intelectualității românești. În limba literară au fost așadar promovate împrumuturile din franceză și italiană chiar dacă pentru unele neologisme existau deja termeni echivalenți. În numele latinității limbii române slavismele și turcismele au fost eliminate progresiv lăsând loc noilor cuvinte.

În urma acestei relatinizări susținute fără excepție și uneori până la exagerare, nu-

² Vorbitorii limbii germane au o afinitate crescută pentru cuvinte compuse așa cum o demonstrează substantivul *Rindfleischetikettierungsüberwachungsaufgabenübertragungsgesetz* desemnat în 1999 drept cuvântul anului de către *Gesellschaft für deutsche Sprache* și care în limba română se traduce prin *Normele metodologice de aplicare a legii supravegherii etichetării carni de viată*.

³ În limba germană terminologia unor jocuri sportive printre care fotbalul sau tenisul este aproape în întregime formată din calcuri. Spre deosebire de români, germanii spun *Handspiel* în loc de *henț* și *Ecke* în loc de *corner*.

⁴ Menționăm că substantivul *aspirină* este la origini un nume propriu german *Aspirin* în timp ce *röntgenterapie* este, după știința noastră, singurul substantiv românesc pentru care DEX acceptă grafia cu umlaut.

mărul neologismelor romanice introduse în perioada anilor 1830-1860 alcătuia 30% din lexicul românesc (20). În aceste condiții, este dar lesne de înțeles, că orice altă limbă în afara celor romanice, chiar și una de prestigiu limbii germane nu s-a putut impune la nivelul lexicului român. În vocabularul medical, limba germană s-a impus și mai greu datorită faptului că majoritatea termenilor sunt latinești, iar compunerea de elemente noi se face pe baza tezaurului de rădăcini și afixe ale limbii latine. Dacă adăugăm faptul că în secolul al XIX-lea, secolul formării terminologiei medicale românești, școala clinică franceză domina publicistica medicală, suntem îndreptățiți să credem că prezența termenilor de origine germană este scăzută. Nu cunoaștem numărul exact al acestora, dar vom prezenta în cele ce urmează câteva exemple de termeni medicali care păstrează urmele influenței germane.

Așa cum aminteam, primele tipărituri apărute în *Transilvania* au fost cele săsești. Printre acestea se numără și *Rvdimenta Cosmographica*, lucrare în versuri tipărită în 1542, de către *Johannes Honterus*. Autorul brașovean, enumera 128 de boli și simptome medicale din care 90 și-au păstrat denumirea până astăzi. Deși scrisă în limba latină de un sas, cosmografia lui *Johannes Honterus* este prima lucrare științifică transilvăneană în care putem identifica termeni medicali folosiți și astăzi de români.

Tot prin intermediul sașilor, a pătruns în limba română și cuvântul *ochelari* (săsescul *Okelar*). Deși acest termen se regăsește într-o formă similară și în poloneză (*okulary*), sau maghiară (*okular*), el a fost împrumutat în limba română din graiul săsesc (21). Etimologia săsească a acestui cuvânt este susținută de numeroase argumente de ordin lingvistic. În lucrarea de față însă ne vom ocupa doar de mărturiile istorice ce pledează în favoarea acestei etimologii. Ochelarii au fost inventați în secolul al XIV-

lea în *Italia*, fiind folosiți inițial de către călugării care copia textele și manuscrite religioase. În scurt timp meșteșugarii venețieni au sesizat potențialul economic al acestei invenții și au început să producă și să comercializeze ochelari pentru populația laică. În *Germania*, prima atestare documentară a breslei producătorilor de ochelari se păstrează în *Nürnberg* și datează din anul 1478 (22). În aceeași perioadă în *Regensburg* luau ființă mai multe ateliere meșteșugărești în care lentilele de ochelari erau fabricate prin șlefuirea beriliului de unde și denumirea germană a cuvântului ochelari - *Brille*. Având în vedere legăturile comerciale strânse dintre sași și germanii din patria mama, precum și răspândirea meșteșugului fabricării ochelarilor, presupunem că primii ochelari folosiți în *Transilvania* proveneau din atelierele germane. În secolul al XIX-lea comercializarea ochelarilor reprezenta pentru șarlatani o sursă însemnată de câștig. Susținând că pot trata toate bolile oftalmologice doar prin purtarea timp de 24 de ore a unei perechi de ochelari (22), acești scamatori străbăteau țările *Europei* urmărind noi oportunități de înavuțire. Un astfel de șarlatan german pe nume *Johan Meyer* este semnalat între anii 1801-1832 în mai multe orașe săsești dar și în *București* (23). Îngelând oamenii de bună credință și practicând uneori intervenții chirurgicale cu rezultate fatale acest scamator nu a fost niciodată prins sau judecat pentru faptele sale.

Dacă primii șarlatani de pe teritoriul nostru au fost de origine germană, atunci primul medic roman care a obținut titlul academic de doctor în medicină a fost un oftalmolog - *Ioan Piurariu-Molnar* (23). Deși a studiat la *Viena* și a practicat medicina în orașele săsești din *Transilvania*, *Piurariu-Molnar* a întretinut o însemnată activitate publicistică traducând în română lucrări medicale și contribuind în acest fel la apariția terminologiei medicale românești.

Motivele enunțate mai sus justifică etimologia săsească a termenului ochelari și ne încredințează că răspândirea acestui cuvânt în rândul românilor s-a făcut prin intermediul vorbitorilor de limbă germană fie ei meșteri, șarlatani sau medici.

Din graiul șvabilor dunăreni, românii au împrumutat unii termeni medicali înainte ca aceștia să apară în lucrări de specialitate, este vorba de: *rețapt*, *meditănuri*, *apotecă*, *șlog* (reg. *apoplexie*), *umșliag* (reg. *compresa*) sau *șangar* (*șancru*) (24). Aceste cuvinte au astăzi o circulație regională, nefiind acceptate în exprimarea literară cultă.

În numele latinității limbii române, majoritatea termenilor enumerați mai sus au fost înlocuiți cu franțuzisme medicale. Faptul că limba română a împrumutat uneori în exces cuvinte frațuzești o dovedește termenul *șancru*. Forma de astăzi a acestui cuvânt a fost modificată pentru a semăna cât mai bine echivalentului său francez *chancre*, neglijându-se astfel pronunția germanizată *șangăr* care era deja intrată în uzul limbii. Într-un mod similar și în numele aceluiași ideal s-a renunțat la termenul *apotecar* pentru a face loc neologismului de factură franceză *farmacist*.

Așadar, puțini termeni medicali germani au pătruns în lexicul medical cu toate că influența școlii și civilizației germane în *România* s-a exercitat încă din secolul al XII-lea. Prin contrast, limba francezilor, popor cu care nu am interacționat niciodată direct a avut o înrăurire covârșitoare nu doar asupra vocabularului românesc ci și asupra terminologiilor de specialitate și în mod deosebit asupra terminologiei medicale.

În perioada contemporană, în care cercetarea biomedicală se desfășoară în primul rând în universități și laboratoare americane, limba germană influențează într-un mod nesemnificativ lexicul medical, prima consecință a acestui fapt fiind numărul mic al medicilor români care studiază astăzi de pe cărți și tratate nemțești.

Istoric însă, influența germană asupra terminologiei medicale este poate cel mai bine evidențiată prin numărul de eponime germanice păstrate astăzi în dicționarele medicale. Din cele 683 de intrări grupate în *Dicționarul medical* (25) în categoria boli cu nume proprii 26 % sunt eponime corespunzătoare unor medici și cercetători germani. Acest fapt demonstrează că germanii au avut un aport însemnat la dezvoltarea științelor biomedicale, deși lingvistic nu au dominat niciodată lumea comunicării medicale.

Medicina din țara noastră a cunoscut multe influențe germane atât în evul mediu cât și în perioada modernă. Primii medici de pe teritoriul actual al *României* au fost etnici germani, așa după cum tot din *Germania* proveneau și primii șarlatani. În universitățile germane s-au format nu doar intelectuali de seamă ai secolului al XIX-lea ci și primul doctor în medicină român. Prima lucrare științifică tipărită în țara noastră în 1542 este opera unui sas, după cum și înființarea *Revistei medico-chirurgicale* a fost susținută de medici germani stabiliți la *Iasi*.

Încheiem așadar, demersul nostru având certitudinea că influența germană asupra medicinei românești este mult mai însemnată decât permite lexicul medical să se întrevadă.

BIBLIOGRAFIE

1. Condillac E.B. de. *Langue des calculs*. Paris: s.n., 1798.
2. Arvinte V. *Raporturi lingvistice romano-germane. Contributii etimologice*. Bacău: Ed. Egal, 2002, 9-16.
3. Diclescu C. *Die Wandalen und die Goten in Ungarn und Rumänien*. Leipzig: Mannus-Bibliothek, 1923.

4. Gamillscheg E. *Romania Germanica Band II*. Berlin und Leipzig : Walter de Gruyter & Co, 1935, 318-319.
5. Puscariu S. *Die Rumanische Sprache Ihr Wesen und Ihre Volkliche Pragung*. Leipzig : Otto Harrassowitz, 1943, 340.
6. Ivănescu G. *Istoria limbii române*. Iași : Ed. Junimea, 2000.
7. Rosetti Al. *Istoria limbii Romane I de la origini până în secolul al XVII-ke*. București : Editura Științifică și Enciclopedică, 1978, 245.
8. Klein KK. Luxemburg und Siebenburgen. *Siebenburgisches Archiv* 1966 ; 5 : 35.
9. Klein KK. *Siebergurgische Mundarten*. Berlin : Akademie Verlag 1959,16.
10. Puscariu S. *Die Rumanische Sprache Ihr Wesen und Ihre Volkliche Pragung*. Leipzig : Otto Harrassowitz, 1943, 343-344.
11. Macrea D. *Studii de lingvistică română*. București : Ed. Didactică și Pedagogică, 1970, 24-36.
12. Arvinte V. *Raporturi lingvistice romano-germane. Contributii etimologice*. Bacău : Ed. Egal, 2002, 29.
13. Valjavec F. *Geschichte der deutschen Kulturbeziehungen zu Sudosteuropan Band II*. Munchen : Verlag R. Oldenbourg, 1955, 34.
14. Cujba Cornelia. *Influența germană asupra vocabularului limbii române literare contemporane*. București : Ed. Paideia, 1999, 36.
15. Ivănescu G. *Istoria limbii române*. Iași : Ed. Junimea, 2000, 572.
16. Cujba Cornelia. *Influența germană asupra vocabularului limbii române literare contemporane*. București : Ed. Paideia, 1999, 21.
17. Puscariu S. *Die Rumanische Sprache Ihr Wesen und Ihre Volkliche Pragung*. Leipzig : Otto Harrassowitz, 1943, 53.
18. Maiorescu T. *Limba romana in jurnalele din Austria*. Iasi : s.n., 1868, vol. Revista Junimea.
19. Puscariu S. *Die Rumanische Sprache Ihr Wesen und Ihre Volkliche Pragung*. Leipzig : Otto Harrassowitz, 1943, 478.
20. Ivănescu G. *Istoria limbii române*. Iași : Ed. Junimea, 2000, 673.
21. Arvinte V. *Die deutschen Entlehnungen in den rumanische Mundarten*. Berlin : Akademie Verlag, 1971, 88.
22. Buck S. *Der gescharfte Blick. Eine Kulturgeschichte der Brille seit 1850*. s.l. : Anabas-Verlag, 2006, 88-93.
23. Huttman A. *Medizin im alten Siebenburgen. Beitrage zur Geschichte der Medizin in Siebenburgen*. Sibiu : Ed. Hora, 2000, 66-89.
24. Arvinte V. *Die deutschen Entlehnungen in den Rumanischen Mundarten*. Berlin : Akademie-Verlag, 1971, 174.
25. Rusu V. *Dictionar medical. ed. a III-a revizuită și adăugită*. București : Ed. Medicală, 2007, 263-291.

VIAȚA UNIVERSITARĂ

EVALUAREA FACULTĂȚII DE MEDICINĂ DENTARĂ DIN IAȘI
DE CĂTRE COMISIA CID-CDF

Pentru a evolua este foarte important să avem repere, să știm care este nivelul la care ne aflăm și care sunt posibilitățile de accedare spre exigențele propuse. Regăsirea principiilor ce guvernează un învățământ competitiv în sfera medicinei dentare ieșene a fost certificată de un eveniment marcant, reprezentat de vizita unei comisii educaționale europene de prestigiu, moment de referință în statuarea Facultății de Medicină Dentară din Iași în constelația facultăților reprezentative în plan mondial.

Pentru prima dată în sistemul educațional medical actual, pe teritoriul României, o facultate de medicină dentară este evaluată de către Comisia de Educație European CID-CDF (Confederația Internațională a Decanilor de Medicină Dentară de Expresie Franceză).

Ne referim aici la Facultatea de Medi-

cină Dentară din Iași, UMF „Gr.T. Popa”, care în perioada 10-12 septembrie a fost evaluată din punct de vedere al activității didactice, de cercetare și de asistență medicală. Evaluarea a fost făcută de către o comisie de prestigiu din arealul de evaluatori ai CID-CDF, reprezentată de Prof. Bernard Pellat, Președintele CID-CDF, nume de referință în cadrul acestui organism educațional, Prof. Maurice Morenas - Universitatea Clermond Ferrand și Prof. Sana Rida - Universitatea Rabat, ce au răspuns pozitiv la invitația decanului Facultății de Medicină Dentară din Iași, Prof. Dr. Norina Forna.

Această vizită reprezintă un moment de referință în ceea ce privește integrarea învățământului medical stomatologic în circuitul european. Facultatea de Medicină Dentară din Iași fiind membră CID-CDF din anul 2007, era aproape o datorie mo-



rală să-și îmbogățească palmaresul de valori printr-un certificat de integrare europeană, de atingere a standardelor educaționale și de asistență medicală ce guvernează procesul didactic internațional.

Pe aceeași linie a recunoașterii aderării și integrării la tendințele europene, Facultatea de Medicină Dentară din Iași a fost evaluată în anul 2002 de către Asociația Dentară Europeană pentru Educație, la acel moment fiindu-i recunoscută calitatea procesului didactic, valențele pertinente ale activității de cercetare cu profund impact practic, pentru ca în anul 2009 să fie stabilită o nouă vizită de evaluare de către asociația dentară europeană pentru educație, a cărui membră facultatea este din 2003.

Rolul esențial al evaluării facultății de către organisme de referință ale educației mondiale este de a accede la treptele evolutive în vederea transformării facultății într-un reper viabil pe teritoriul medical și educațional al valorilor unui învățământ medical competitiv.

Această evaluare a facultății noastre succede altor două evenimente importante pentru prestigiul instituției, evenimente înregistrate în cursul acestui an: înființarea Asociației Dentare pentru Educație, membră a Asociației Europene pentru Educație, respectiv, CIDCDF și a Societății Române de Reabilitare Orală, membra a Asociației Europene de Protetică.

Acest moment de referință în evoluția Facultății de Medicină Dentară este echivalent cu alinirea acestei instituții, ca nivel academic, la facultățile europene, evaluate într-o manieră similară de comisii ale organismului european de elită CIDCDF.

Evaluarea facultății pe criterii obiective, prin identificarea punctelor forte versus puncte slabe, constituie un eveniment deosebit de important pentru recunoașterea internațională, certificând astfel pregătirea de nivel

înalt a studenților noștri.

Raportul final al acestei comisii este absolut favorabil facultății, propunând-o ca un model real pentru celelalte universități europene, iar recomandările primite nu pot decât să înscrie facultatea în circuitul european, recunoscând diplomele absolvenților noștri.

Aceasta evaluare a facultății realizată pentru prima dată în România în domeniul medicinei dentare, crează diferențe între pregătirea absolvenților chiar între facultățile din țară, studenții urmând o curricula complexă racordată circuitului european.

Însă, privind în timp, cel mai mare beneficiar este pacientul. De ce? Specializările ulterioare terminării studiilor universitare, cursurile permanente de pregătire, pentru că în medicina dentară apar mereu noi materiale dentare și tehnici, care aduc un plus de estetică, de rezistență și confort pacientului, obligă practicianul să mențină contactul cu toate formele de pregătire postuniversitară. În egală măsură, comisia europeană a evaluat și activitatea Colegiului Medicilor Dentiști Iași, organism bine reprezentat sub coordonarea căruia medicii dentiști derulează activitatea de asistență medicală, încununându-se de aprecieri pozitive.

Exigenta europeană crescută și rezultatele pozitive ale evaluării facultății de Medicină Dentară din Iași conduc la concluzia de necontestat că orice pacient care se adresează Bazei Clinice de Învățământ a Facultății de Medicină Dentară și echipei ce coordonează activitatea Colegiului Medicilor Dentiști Iași, atât de pe teritoriul țării noastre cât și din străinătate, va avea parte de aceleași servicii de asistență stomatologică practicate oriunde în Europa la prețuri reduse.

Modificările curriculare ce vor fi realizate se vor baza pe aspecte concrete de aliniere la învățământul european de prestigiu.

Prof. Univ. Dr. Norina Forna
Decan, Facultatea de Medicină Dentară Iași

IN MEMORIAM

PROF. DR. GEORGE EMIL PALADE (19 noiembrie 1912 – 8 octombrie 2008)

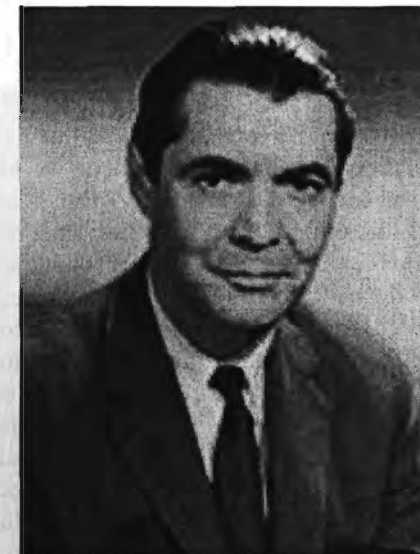
La începutul lunii octombrie a trecut în lumea umbrelor una din personalitățile de geniu ale timpurilor noastre – prof. dr. G.E. Palade, singurul român deținător de premiu Nobel pentru cercetările sale fundamentale de pionierat în domeniul biologiei celulare și moleculare.

Născut la Iași în noiembrie 1912, este descendent al unei vechi familii de intelectuali moldoveni, tatăl Emil Palade – profesor de pedagogie și psihologie, mama institutoare iar bunicul Gh. Palade – preot în Sendreștii Tutovei.

După primele clase primare urmate în Iași la școala din str. L. Catargi, își continuă studiile liceale la Liceul „Hașdeu” din Buzău și Facultatea de Medicină din București pe care a absolvit-o cu brio în 1940.

Având ca mentori pe profesorii Rainer și Boivin de la disciplinele de anatomie și biochimie ale facultății respective, încă din timpul studenției a manifestat un interes deosebit pentru științele biomedicale fundamentale. Din această perioadă datează cercetările sale de anatomie macro- și microscopică asupra particularităților structurale ale rinichiului în ciorchine la delfin, ca fenomen de adaptare a mamiferelor la viața acvatică, care au constituit, de altfel, și subiectul tezei de doctorat. Devenind colaborator apropiat al prof. Gr.T. Popa, succesorul profesorului Rainer, acesta îi propune să se specializeze în domeniul microscopiei electronice în SUA și îl recomandă în 1946 Institutului Rockefeller din New York.

În 1961 este ales membru în „National Academy of Science” iar în 1966 i se conferă premiul Albert Lasker, cel mai prestigios premiu științific al Statelor Unite. În 1973 părăsește Institutul Rockefeller pentru



a deveni profesor la Yale University. În 1974 primește premiul Nobel pentru Fiziologie și Medicină împreună cu Albert Claude și Christian de Duve.

În 1986 devine membru al Academiei Române. Tot în 1986 președintele Ronald Regan îi decernează medalia internațională pentru merite deosebite în domeniul științei.

În 1990 devine profesor la Universitatea din San Diego (California).

George Emil Palade a pus bazele școlii de biologie celulară din întreaga lume, înființând totodată și cea mai prestigioasă publicație științifică din acest domeniu „The Journal of Cell Biology”.

Din 1969 a început o colaborare fructuoasă cu Maya și Nicolae Simionescu, pe care i-a sprijinit în înființarea Institutului de Biologie și Patologie Celulară din București, la a cărei inaugurare a participat în 1979.

De atunci a fost prezent de nenumărate ori la manifestările științifice ale institutului și a asigurat pregătirea profesională a numeroși cercetători din România în laboratoarele pe care le conduce în Statele Unite. Prin sprijinul acordat cercetătorilor români din domeniul biologiei moleculare ca și prin prezența sa la manifestările științifice

organizate de aceștia, George Emil Palade a reușit să scoată România din izolarea în care se afla în acea perioadă.

Însușindu-și în scurt timp tehnicile și metodele noi de cercetare a relațiilor dintre structură, metabolism și funcție la nivel celular, împreună cu profesorii Albert Claude și Keith Porter a trecut la identificarea organelor celulare și la precizarea rolului acestora în cadrul edificiului macromolecular celular. Întregind studiile de microscopie electronică cu tehnici moderne biochimice, imunohistochimice, autoradiografice etc., prof. Palade a inițiat și întreprins o gamă variată de cercetări fundamentale nu numai pentru a identifica ci și pentru a preciza funcțiile ultrastructurilor celulare studiate. Nota dominantă a acestor cercetări poartă amprenta complexității lor și a caracterului integrat al rezultatelor obținute. Trăsătura comună a majorității cercetărilor sale efectuate în cei peste 60 ani de activitate neîntreruptă o constituie tendința de a studia structura împreună cu metabolismul și funcția.

Ca exemple pot fi date atât cercetările referitoare la ultrastructura, biochimismul și rolul mitocondriilor, reticulului endoplasmatic sau complexului canalicular Golgi, cât mai ales investigațiile complexe care au dus la descoperirea ribozomilor, principalul loc de sinteză a proteinelor celulare. În cazul mitocondriilor, de pildă cercetările respective au precizat încă din 1948 că la nivelul membranelor și creștelor mitocondriale au loc reacții energogene oxido-reductoare. Stabilind ultrastructura biomembranară a mitocondriilor și dispoziția echipamentului enzimatic oxido-reductor de la nivelul creștelor mitocondriale, prof. Palade a precizat că acestea îndeplinesc rolul de veritabile centrale biochimice ale celulei, indispensabile asigurării energiei necesare diverselor forme de activitate celulară. Fiind depozitare de enzime respiratorii, mitocondriile au fost denumite pe bună dreptate „bateriile vieții”. Din aceeași perioadă de

început datează descoperirea în colaborare cu Porter a reticulului endoplasmatic compus din vezicule, cisterne și canale care asigură comunicarea dintre diversele sectoare celulare și spațiul perinuclear. Studiul detaliilor de structură a reticulului endoplasmatic a pus în evidență existența unor zone netede și a altora rugoase ale acestuia, prevăzute cu numeroase particule citoplasmice sub formă de „boabe de piper”. Intensificându-și cercetările asupra reticulului endoplasmatic rugos, prof. Palade a ajuns la descoperirea în 1958 a ribozomilor, cunoscuți inițial în literatură sub denumirea de „corpusul lui Palade”. Ulterior, descoperitorul a constatat că aceste mici granule sunt prezente și la nivelul citoplasmei celulare cu conținut bogat în ribo-nucleoproteine în ambele cazuri. Utilizând aminoacizi marcați radioactiv, prof. Palade a precizat apoi că ribozomii sunt sediul proceselor de biosinteză a proteinelor celulare. După cum sunt dispuși în jurul reticulului endoplasmatic sau se găsesc sub formă liberă în citoplasmă celulei, ribozomii sintetizează proteine de „export” secretate extracelular sau proteine de uz local intracelular necesare refacerii edificiului macromolecular proteic al celulei. Aceste cercetări de pionierat privind relațiile dintre structură și funcție la nivel subcelular au generat numeroase alte studii asupra biosintezei, stocării, transportului și secreției de proteine celulare. Ele au deschis calea cercetărilor recente de la genomică funcțională la proteom cu ultrastructură peptidică a proteinelor respective.

Deși s-a afirmat că principala descoperire a prof. Palade este identificarea și precizarea rolului metabolic al ribozomilor, aportul său original la studiul biogenezei și ultrastructurii membranelor celulare, transmiterii chimice sinaptice, funcției secretorii a reticulului endoplasmatic sau a funcției endocrine a inimii, nu este mai puțin important. Cercetările privind ultrastructura și

biosinteza membranelor celulare, de pildă, au adus contribuții originale la studiul transportului transmembranar de substanțe și informații la nivel intracelular în vederea elaborării răspunsurilor metabolice specifice generatoare de manifestări contractile, nervoase sau secretorii. În esență este vorba atât de preluarea diverselor informații extracelulare de către receptorii membranari și de transferul lor în celulă cu ajutorul mesagerilor secunzi de tipul nucleotidelor ciclice (AMP și GMP ciclic) ca factori de cuplare a excitației membranare cu răspunsul celular, cât și de fenomenele secretorii celulare. Aceste cercetări au fost continuate de grupul condus de prof. Palade, aducând noi elemente de noutate referitoare la funcțiile ce revin veziculelor plasmale denumite caveole, la transportul transcitotic endotelial. Ele contribuie la fundamentarea biomembranologiei ca nouă ramură a biologiei celulare și moleculare.

La rândul lor, cercetările de avangardă ale prof. Palade privind articulațiile sinaptice și transmiterea umorală interneuronă au precizat că mediatorii chimici ca purtători de informații neuromorale, sunt sintetizați și stocați în veziculele butonilor presinaptici. De la acest nivel, ei se eliberează în fanta sinaptică spre teritoriul post-sinaptic sub influența schimburilor ionice membranare determinate de influxul nervos, asigurând transmiterea excitației de la un neuron la altul. Astfel de cercetări au contribuit substanțial la descifrarea mașinării chimice a transmiterii sinaptice interneuronale și neuroefectoare.

Un ultim exemplu privește aportul prof. Palade la descoperirea cordului ca organ endocrin. Studiind particularitățile morfochimice ale organelor subcelulare din diverse țesuturi și organe, împreună cu Jamieson a semnalat în 1966 prezența unor granule secretoare cu densitate microscopoelectro-

nică crescută în celulele miocardice. Faptul fiind confirmat ulterior de alți autori, a fost întregit în 1980 de către De Bold și colaboratorii din Canada cu cercetări asupra conținutului în substanțe biologice active a granulelor respective. Astfel s-a ajuns la descoperirea factorului natriuretic atrial (ANF) ca principal hormon cardiac și la implicarea acestuia în autoreglarea circulației. În prezent se știe că ANF este eliberat de către cardiomiocitele atriale sub influența distensiei auriculare în vederea îndepărtării prin efectele sale vaso-dilatatoare, natriuretice și diuretice generale, a pericolului de supraîncărcare a arborelui vascular și a pompei aspiro-respingătoare cardiace.

Din cele succint prezentate rezultă că studiind particularitățile structurale, biochimice și funcționale ale celulei în general și ale organelor subcelulare în particular, prof. Palade a smuls noi și importante așchii din stânca de granit a necunoscutelor materiei vii celulare. Așa cum fusese caracterizat încă din 1966 cu ocazia decernării premiului Albert Lasker, prof. Palade este de fapt unul din primii exploratori ai microcosmosului celular al cărui cartograf a devenit încă de la începuturile activității sale de cercetare.

Prin tot ce a întreprins și realizat ca savant creator de știință și școală, și-a înscris numele în panteonul marilor personalități ale biologiei celulare moderne, onorate cu înaltul titlu de laureat al premiului Nobel.

Pentru noi ieșenii, acordarea premiului Nobel profesorului George Emil Palade constituie prilej de dublă satisfacție. Premiul conferit reprezintă mai întâi încoronarea activității de cercetare a unui român de-al nostru și, în al doilea rând, laureatul premiului respectiv s-a născut în vechea capitală a Moldovei, pe care a revăzut-o de fiecare dată când revenea în țară.

Gioconda Dobrescu, I. Haulică

IN MEMORIAM

PROF. DR. CONSTANTIN BÂRCĂ (6 iulie 1923 – 29 septembrie 2008)

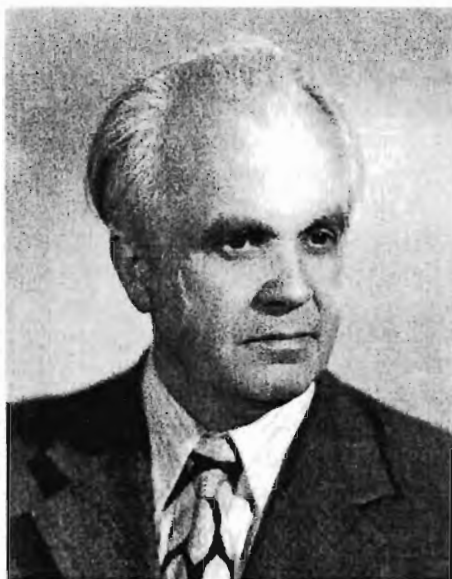
La 29 septembrie 2008 s-a stins din viață Profesorul univ. dr. Constantin Bârcă, după o lungă și grea suferință.

Profesorul univ. dr. Constantin Bârcă s-a născut la 6 iulie 1923 în Bogdana (județul Vaslui), fiind al treilea din cei cinci frați. După ce urmează școala primară în comuna natală, obține bacalaureatul la Liceul „M. Kogălniceanu” din Vaslui (1945) și diploma de licențiat în Științele Naturale la Universitatea „Al. I. Cuza” din Iași (1949). Remarcat ca un student ingenios și bine pregătit, încă din ultimul an de facultate a fost oprit ca preparator la disciplina de Fiziologia Plantelor unde a funcționat și ca asistent până în 1951. În perioada 1951-1957 a fost asistent la disciplina de Botanică Sistematică. În anul 1957 devine șef de lucrări la disciplina de Botanică, la proaspătul Institut Pedagogic iar apoi revine la Universitate tot la disciplina de Botanică sistematică.

De la 1 octombrie 1961 șeful de lucrări Constantin Bârcă a preluat orele de botanică de la secția de Farmacie recent înființată în cadrul Institutului de Medicină și Farmacie Iași, devenind șeful disciplinei care avea să se numească Botanică Farmaceutică. Devine conferențiar în 1978 și profesor (1990), calitate în care a funcționat până în 1992, când a ieșit la pensie. În același an a fost numit profesor consultant.

A obținut titlul de Doctor în Științe Biologice în anul 1973 cu teza „Flora și vegetația Colinelor Tutovei”, conducător științific academician profesor Al. Borza.

Ca șef de lucrări la Facultatea de Farmacie a contribuit la organizarea laboratorului de botanică farmaceutică, antrenând și studenții la confecționarea de ierbare, planșe,



schite și grafice necesare activității laboratorului.

Profesorul univ. dr. Constantin Bârcă este considerat fondatorul disciplinei de Botanică Farmaceutică din cadrul Facultății de Farmacie.

Profesorul Constantin Bârcă a reușit încă de la primul curs de botanică, cu talentul său pedagogic și cu binecunoscuta dăruire și pasiune, să cultive la studenți interesul pentru cunoașterea plantelor medicinale, dragostea pentru natură și frumos.

Studenții veneau cu drag și inima deschisă la orele de botanică precum și la excursiile de sfârșit de săptămână din jurul Iașului, pentru cunoașterea florei spontane.

Avea o vorbă blajină, un umor cu totul deosebit și știa să facă botanica să fie interesantă și frumoasă, prezentând pe lângă cunoștințele de specialitate povești despre plante care mențineau trează atenția studenților din primul an de facultate.

Impresia pe care o făcea asupra studenților se păstra pe parcursul celor cinci ani astfel că nu de puține ori aceștia îl rugau să țină cursul festiv care devenea o adevărată încântare.

In memoriam

Dar nu numai studenții au beneficiat de pe urma cuvintelor și firii sale blajine, ci și colegii care l-au apreciat pentru caracterul său cu totul deosebit, căci avea o bunătate și o înțelepciune caracteristică moldoveanului.

Din toată ființa lui Profesorul emana omenie și blândețe, avea o imensă bucurie de a trăi și de a comunica cu cei din jur, fie colegi, fie studenți.

De-a lungul întregii cariere didactice a desfășurat și o bogată activitate de cercetare științifică, concretizată în peste 100 de lucrări științifice și 4 brevete de invenție în domeniul fitoterapiei.

Profesorul a abordat diverse domenii de botanică: botanică sistematică, geobotanică, fitogeografie, ocrotirea naturii, metodologie și botanică farmaceutică.

Profesorul a participat la numeroase conferințe și congrese științifice de prestigiu din domeniul botanicii medicale, din țară și străinătate (URSS, Bulgaria, Turcia).

A efectuat stagii de documentare și schimburi de experiență în fosta RDG și URSS. A fost membru în: Societatea de Biologie din RSR, Societatea de Farmacie RSR, Uniunea Medicală Balcanică și în Consiliul Științific al Grădinii Botanice Iași și, pentru mult timp, secretar științific și membru corespondent al Academiei Internaționale de Peisagistică din Roma.

Profesorul univ. Constantin Bârcă a fost membru fondator al Societății Române de Istoria Farmaciei; iar în perioada 1957 – 1965 secretar științific al Societății de Științe Biologice.

Profesorul Constantin Bârcă a fost îndrumător de an și de grupă pentru studenții străini ai Facultății de Farmacie. A pregătit studenții străini (vietnamezi, sirieni și tanzanieni) în cadrul anului pregătitor universitar în vederea intrării lor la Facultatea de Farmacie.

De-a lungul întregii activități profesionale s-a dovedit a fi atașat intereselor Facultății de Farmacie contribuind din plin la dezvoltarea învățământului farmaceutic ieșean.

Pentru strălucita activitate didactică și științifică, cu ocazia sărbătoririi a 122 de ani de existență a Universității de Medicină și Farmacie Iași, Profesorului Constantin Bârcă i s-a acordat în 2001 titlul de membru de onoare al Senatului.

Profesorul Constantin Bârcă a fost pentru multe generații de studenți ai Facultății de Farmacie, personificarea la cel mai înalt grad al simbolului adevăratului profesor universitar, studenții descifrând totodată în interiorul său o inimă caldă, atentă și înțelegătoare. A știut cu nobilă modestie să-și atragă admirația și respectul colegilor, fiind apreciat pentru bunătatea sufletească, corectitudinea și colegialitatea sa remarcabilă.

După cum spunea academicianul Nișulescu „orice om moare în două etape, a doua etapă este aceea când îi dispăre amintirea”; în acest sens, Profesorul Constantin Bârcă nu a murit, căci trăiește în gândurile și în străduințele colegilor și foștilor studenți de a-i continua opera și-i cinste memoria.

Prof. Dr. Elena Butnaru

IN MEMORIAM

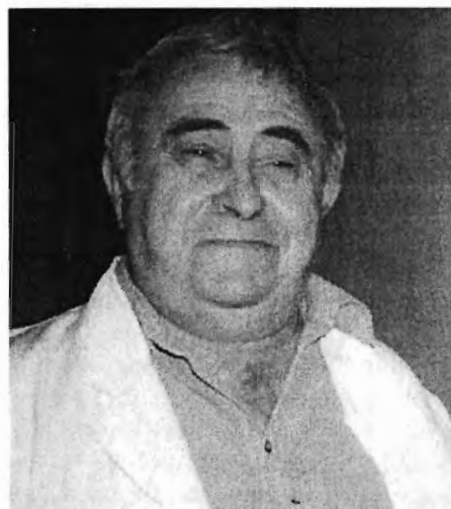
PROF. DR. MIHAI STOIAN (12 februarie 1941 - 4 septembrie 2008)

La începutul lunii septembrie lumea medicală ieșeană a suferit o grea pierdere prin plecarea din rândurile ei a celui care a fost profesorul universitar doctor Mihai Stoian, un mare chirurg, șeful Secției clinice a IV^a Chirurgicale a Spitalului Clinic Județean de Urgență "Sf. Spiridon" din Iași.

Născut în februarie 1941 la Iași, fiul unei familii de medici chirurgi, a absolvit Facultatea de Medicină la Iași în 1963, a urcat treptele ierarhice profesionale, de la extern la medic intern intrat prin concurs, la medic secundar, apoi medic specialist și cercetător în chirurgie experimentală și apoi medic primar chirurg, dar a urmat și o prodigioasă carieră universitară, de la asistent la profesor universitar la Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" din Iași.

Din 1969 a făcut parte din colectivul de Chirurgie experimentală al Clinicii a III^a Chirurgicale din Iași, unde era încadrat pe post. În laboratorul de chirurgie experimentală a desfășurat o serie de experimente pe animale privind etiopatogenia pancreatitei acute, ajungând la rezultate interesante pentru acea perioadă, care au folosit ulterior, în 1976, pentru lucrarea de doctorat ce a fost apreciată laudativ, atât de către Comisia de doctorat cât și de către auditoriu, în ședința publică de susținere a tezei.

Cariera sa chirurgicală a fost deosebit de complexă, cuprinzând atât chirurgia digestivă, ortopedică, cât și chirurgia vasculară. În cadrul Clinicii a III^a Chirurgie, unde a slujit vreme de 40 ani, a efectuat diverse tipuri de derivații și anastomoze în cadrul chirurgiei digestive experimentale împreună cu secundarii și internul clinicii din acea vreme. Timp de zeci de ani a lucrat în clinică atât în chirurgia de urgență cât și în



cea electivă, învățând și ajutând tinerii secundari ce efectuau stagiul, dând dovadă de o pregătire profesională temeinică, de o aleasă bunătate sufletească și de o mare căldură cu care îi înconjura pe toți cei care îi solicitau ajutorul. Profesorul Stoian, ca și clinician, era de o seriozitate și de o exigență recunoscute, era de un devotament profund față de omul suferind, indiferent de condiția lui socială. A împrumutat de la maestrul domniei sale, Profesorul M. Diaconescu, meticulozitatea, răbdarea și prudența ce trebuie să caracterizeze chirurgul în timpul actului operator.

În 1977 a urmat un curs de 6 luni de chirurgie cardio-vasculară la Spitalul Clinic Fundeni din București, sub îndrumarea Profesorului Pop D. Popa. A fost printre primii din clinică care au practicat cu succes chirurgia vasculară periferică, obținând rezultate nesperat de bune, cu toate că avea la dispoziție doar un instrumentar rudimentar. A fost primul chirurg care a efectuat la Iași cura anevrismului de aortă abdominală prin by pass aorto-bifemural cu grefon sintetic. A fost membru al Societății Internaționale de Chirurgie Cardio-Vasculară Michael E. De Bakey.

In memoriam

Domnul Profesor Stoian a fost chirurgul total. A practicat ortopedia zeci de ani, cu mijloacele corespunzătoare vremii, a practicat chirurgia digestivă începând cu esofagul până la canalul anal, l-a preocupat în mod deosebit chirurgia hepato-bilio-pancreatică precum și a glandelor endocrine, dar a abordat și cavitatea toracică. Cu profesionalism și competență, a urmat calea profesorilor săi: Prof. Dr. I. Iancu, Prof. Dr. O. Franke, Prof. Dr. Th. Economu, Prof. Dr. Gh. Chipail.

A fost un profesionist desăvârșit, dar și un exemplu de onestitate, omenie și un caracter ales, fiind cel mai iubit om din Universitatea ieșeană de Medicină.

Profesorul Mihai Stoian a fost un profesor în adevăratul sens al cuvântului, un intelectual care, cu plăcere, putea să întrețină discuții pe teme de literatură, artă, muzică, istorie și care, cu o gândire echilibrată, dădea posibilitatea interlocutorului să își contureze, surprinzător uneori, o altă imagine despre un subiect luat în discuție.

Domnia sa era omul care nu refuza niodată când i se cerea ajutorul, un bun sfătuitor, apreciat și stimat de majoritatea colaboratorilor. Permanent informat, la curent

cu noutățile medicale, era un fin analist și îndrumător al carierei profesionale a colegilor și ucenicilor săi. A fost omul care nu a deranjat pe nimeni, având o delicatețe în comportament care pentru mulți dintre noi era o caracteristică aproape singulară în lumea medicală. Nu a fost pățimaș, nu a căutat să dea replica, iar tăcerea domniei sale ascundea o persoană elevată, plină de noblețe. Lipsa de agresivitate nu i-a servit la creșterea notorietății, dar a fost o calitate ce l-a apropiat de inima celor care au știut să aprecieze acest lucru.

Profesorul Stoian era un "mic Larousse" în domeniul medical, al artei, al culturii în general, adus la zi. Nu de puține ori, fiind întrebat: "Ce mai citiți, domnule profesor?", întotdeauna răspunsul său indica o carte ce sigur ar fi trebuit citită. Adesea cabinetul domniei sale răsună de acordurile compozitorilor preferați.

Adevărata valoare a unui om este dată de cei care își amintesc cu drag de el și în sufletul cărora a avut ecou. Noi, cei care l-am cunoscut, iubit și respectat, ni-l vom aminti mereu cu dragoste și nostalgie, pentru tot ceea ce a reprezentat în această lume efemeră.

*Colectivul Clinicii a III^a Chirurgie
și Chirurgie Vasculară*

INDEX

A

Aanei C. 196
 Achim M. 837
 Agafiței G.E. 530
 Agoroaie L. 253
 Albu A. 489
 Albu S. 512
 Aldea A. 682
 Alexa I. Dana. 293
 Alexa O. 427, 993
 Alexandrescu R. 1098
 Alexe G. 351
 Alexoaie M. 88
 Almășan H. 512
 Amălinei C. 148, 437
 Anca I. 351
 Anisei E. 646
 Antohe I. 299
 Apostu M. 856
 Aprodă G.S. 142
 Aprotosoiaie A.C. 832, 843
 Aramă V. 351, 602
 Archip C. 860
 Arotăreței D. 538
 Aursulesei V. 908, 965
 Avrigeanu V. 848
 Azoicăi D. 775, 1038
B
 Baci A. 489
 Bahnea R.G. 616, 938
 Balasanian M. 1012
 Balcos C. 1043
 Balmeș B. 208
 Balog Cr. 229
 Balog C. 224
 Baniță M. 1076
 Baran D. 547
 Barbu S.T. 119, 662
 Bărliba I. 466
 Baroi G. 965, 1003
 Băciut G. 224, 229, 240, 512
 Băciut M. 224, 229, 240, 512
 Bădescu M. 757, 1012
 Bălan R. 148
 Bălan R. 174, 437
 Bănceanu G. 986
 Băncescu A. 790
 Băncescu G. 790
 Belovici M.I. 21

Bild E. 266

Bitere E. 703
 Blaga L.D. 1019
 Bocșan I.S. 66
 Bogdănici C. 466
 Bogza G. 669
 Boișteanu D. 730
 Bolocan A. 980
 Bosânceanu M. 682
 Botez C. 1034
 Bran S. 229, 240, 512
 Brănișteanu D. 646
 Brănișteanu D.E. 646
 Bredețean O. 258
 Bredețean V. 922
 Brumariu O. 94, 932
 Brumboiu I. 66
 Bucur L. 1098
 Bucur M. a 812
 Buiuc D. 560, 786
 Bulat C. 656, 673
 Bulimar V. 422
 Burcoveanu C. 656, 673
 Burcoveanu Cr. 196
 Burlea L. 821
 Burlea M. 356
 Burlibașa M. 812
 Busuioc M. 343, 896
 Butnar C. 253
 Butnar E. 253
 Butnar M. 547
 Buțureanu Șt. 148
 Buzinschi S. 42
C
 Caliap T.A. S337
 Câmpian R.S. 229, 512
 Carasevici E. 165, 371, 719
 Cârdei E. 616, 938
 Cazacu G. 530
 Cazacu M. 119, 662
 Călătoru D. 951
 Căruntu I.-D. 165, 437, 750, 1026, 1076
 Cepoi V. 922
 Cernat Ramona 812
 Chelărescu D. 726
 Chiriță Roxana 641
 Chiriță V. 76, 641
 Chreih R. 711
 Ciacli C. 635
 Cianga C. 437, 1026

Cianga P. 437, 1026
 Cijevschi Prelipcean Cr. 313, 882
 Cioancă O. 832
 Ciobanu D.G. 191, 738
 Ciobănică M. 1026
 Ciochină Al.D. 258
 Ciocoiu Manuela 757
 Ciolpan Corina 775
 Ciorap R. 263, 1115
 Ciornohac F. 427
 Ciortan I. 111, 387
 Ciurea M. 980
 Coca I.C. 1003
 Cocis A. 848
 Cojan A. 471
 Cojocariu C. 308, 914
 Colcer Fl. 351
 Coman G. 304, 630, 932
 Constantin B. 769
 Constantinescu D. 371, 744
 Constantinescu O. 922
 Copăcianu B. 104
 Corciovă C. 263, 1115
 Corega Cl. 240
 Corega M. 240
 Cosmescu A. 955
 Costan R. 951
 Costan V. 951
 Costea I. 422
 Costin H. 542
 Costin N. 1019
 Costinescu V. 379
 Costuleanu M. 719
 Cotoraci C. 635
 Cotrut C. 203, 432
 Cotrut C.E. 203, 432
 Covic A. 343, 896, 922
 Covic M. 11
 Covic M. 11, 104, 343
 Cozma A.I. 130
 Cozma S. 130
 Cozmei C. 371
 Crauciuc E. 148, 406
 Crețu O. 641
 Crișan B. 512
 Crișan L. 512
 Cuciureanu M. 750
 Cuciureanu M. 837
D
 Dadu R. 959

INDEX AUTORI

Damian I. 100
 Damian R.F. 764
 Damian S.I. 764
 Danciu M. 59, 126, 191, 738, 914
 Datcu G. 908
 Datcu M.D. 908
 David Cr. 136, 1007
 Dănilă C. 196
 Dănilă I. 1043
 Dănilă N. 393
 Dănilă R. 115, 411
 Dănoiu M. 796
 Dănoiu S. 796
 Dăscălescu A. 196
 Deleanu D. 711
 Diaconescu M.R. 422
 Diaconu D.E. 1104
 Diaconu D. 517
 Diculencu D. 860
 Dimitriu A.G. 942
 Dinu C. 512
 Dinu Cr. 229, 240
 Dionisie B. 542
 Dobrescu G. 183, 1012
 Dobrin N. 398, 676
 Dorneanu M. 246
 Dorneanu O. 100, 246, 478
 Dorneanu V. 856
 Dorobăț C. 108, 612
 Doroftei S. 805
 Dragomir Cr. 35, 932
 Drăgan S. 331, 902
 Drug V.L. 313
 Drugărin D. 635
 Duma O. 460
 Dumitrache M. 1104
 Dumitraș S. 356
 Dumitrașcu I. 371
 Dumitrescu G. 620
 Dumitriu S. 790
 Duță D. 351
E
 Enache R. 343
 Ene D. 406
 Evghenikos A. 1043
F
 Fanea R. 1084
 Farmatu L. 682
 Feder A. 471, 496
 Felea D. 955

Index autori

Ferariu D. 191, 646, 698, 738
 Ferencz B. 76
 Filciu G. 142
 Fildan F. 224
 Filimon D.V. 455
 Filip L. 525
 Filip O. 478
 Filip O. 100
 Filip V. 406
 Fira Mladinescu C. 213, 805
 Fira Mladinescu O. 213, 331, 805, 902
 Flaișer C. 148
 Florea M.M. 88
 Florea N. 191, 738
 Florescu Laura 35
 Foia I. 824
 Foia L. 620, 1066
 Forna D. 1066
 Forna N.C. 272, 507, 828, 1072, 1088
G
 Galaction A.I. 1010
 Gafițanu E. 522
 Georgescu Șt.O. 393
 Georgescu T. 703
 Gheban E. 1072, 1088
 Ghiciuc Cr.M. 1092
 Ghigolea I. 959
 Gille E. 832, 843
 Ginghină C. 711
 Giușcă S.E. 165, 183
 Gîrtan M. 828
 Glod M. 422
 Golli A. 796
 Gorduza E.V. 152
 Gorduza V.M. 152
 Gorun C. 331, 902
 Gotca I. 951
 Goția D.G. 111, 142, 387
 Goția S. 88, 387, 590
 Graur M. 321, 882
 Grigoraș I. 965
 Grigore G. 1026
 Grigorescu Em. 1092
 Grigorescu O. 877
 Grigoriu C. 744
 Grigoriu R.G. 174
 Grigoriu M. 422, 449
 Gurban C.V. 635
 Gurzu B. 719
 Gusbeth-Tatomir P. 896, 922
 Guțu M. 730
H
 Haba D. 620, 1066
 Halițchi Iliescu C. 94
 Hanganu D. 525
 Hârșovescu T. 208
 Harutaka I. 416
 Hassan I. 115, 411
 Hăncianu M. 522, 832, 843
 Hedeșiu M. 224
 Hodorog D.N. 83, 366
 Hristea A. 602
 Hurubeanu L. 229, 512
I
 Ianovici N. 398, 676
 Ilie A.M. 1050
 Iliescu L. 1034
 Imre S. 837, 848
 Indrei A. 203, 220, 620, 947
 Indrei L.L. 152, 489, 525
 Ion D. 980
 Ionașcu B.A. 986
 Ioniuc I. 88
 Ionuț R. 805
 Iosep G. 682
 Isloș A. 1003
 Istode C. 208
 Istudor V. 1098
 Ivan A. 938, 1038, 1050
J
 Jitaru I. 682
K
 Kalefa W. 83
 Kalinowski M. 411
 Karakas E. 115
 Karakos C. 126
 Kessler K. 411
 Khder S.A. 59
 Kőszeghi I. 398, 676
 Kuchar M. 750
L
 Laba E. 828
 Laza R. 577
 Laza V. 577
 Lăcătușu Cr. 321, 882
 Lăpușneanu A. 1003
 Lăzăr V. 812
 Leatu C.G. 337
 Leca D. 478
 Leca D. 652
 Luca A. 108, 652
 Luca M. 616, 938
 Luca M.C. 108, 612, 877, 938
 Luca V. 100, 108, 478, 612
 Luca V. 542
 Lucaciu O. 229
 Luka A.I. 602
 Luncă S. 220, 416, 707, 999
 Lupașcu D. 249
 Lupașcu I. 136, 1007
 Lupu R. 263, 1115
 Lupașoru C.E. 1092
 Lupașoru R. 1092
M
 Maftai M. 1061
 Maier M. 224
 Makkai S. 730
 Manea M. 796
 Manea M. 598
 Manole A. 483, 502, 1038, 1050
 Manole M. 483, 502, 1050
 Mardare N. 104, 343
 Marialaki E. 471
 Marian S. 343
 Mariciuc D. 698
 Marinca A. 51
 Marinca M. 51, 583
 Marinescu C.Gh. 278
 Mărțu D. 130
 Matei M. 616, 775, 1038, 1050
 Maurer E. 411
 Mavrodin C.I. 980
 Mavros M. 76
 Mărgineanu E. 432
 Mătăsaru S. 955
 Mercuț V. 1076
 Miștode E. 478, 652
 Mihai B. 321, 882
 Mihai C. 882
 Mihai D. 764
 Mihailovici A. 208
 Mihailovici M.S. 191, 738, 914
 Mihalache C. 769
 Mihalache D. 478, 612
 Mihalache Șt. 669
 Mihalaș G. 213, 331, 902
 Mihăescu A. 922
 Mihăescu Tr. 719
 Mihu C.M. 1019
 Mihu D. 837, 1019
 Mircea C. 253
 Mircea E. 848
 Mirel S. 525
 Miron A. 522, 757
 Miron I. 51, 356
 Miron L. 51, 583, 730
 Mitre I. 512
 Mitrea G. 942
 Mitrică D. 313
 Mitrofan C. 682
 Mitrofan E. 682
 Mitu F. 337
 Mitu M. 337
 Mocanu V. 951
 Moisă Șt.M. 356
 Moldoveanu Cr. 682
 Moldoveanu R. 688
 Molnar G.B. 471, 496
 Molodoi A.D. 646
 Moraru E. 88, 877
 Moroșanu C. 416, 707, 999
 Moroti R. 602
 Moșoiu C. 203
 Moțaș O. I. 220
 Mungiu O.C. 258
 Muntean D.L. 848
 Muntean D. 331, 902
 Munteanu A. 266
 Munteanu Fl. 266, 554
 Munteanu I. 656, 673, 1003
 Munteanu M. 94, 932
 Munteanu V. 142
 Murariu G.G. 630
 Mureșan A. 959
 Murgu A. 88
N
 Naconecini D. 947
 Nanescu S. 1066
 Năstase E. 108
 Năstăsescu O.C. 547
 Neacșu C.N. 393
 Neagu R. 379
 Nechifor M. 726, 750
 Negreanu T. 1098
 Nemescu D. 972
 Nicola T. 331

- Nicolau Cr. 100
 Niculescu D. 406
 Niculescu S. 148, 406
 Nistor I. 343
 Noveanu L. 213, 331, 902
O
 Oancă M.E. 1038
 Olariu N. 922
 Olteanu Șt. S. 775
 Omete G. 703
 Onofriescu M. 583, 972
 Ordodi V. 213
 Osei-Agyemang T. 115
P
 Pădurariu A. 598
 Păduraru D. 208, 220, 276, 416, 427
 Păduraru I. 522
 Pădureanu S. 656, 673
 Pandele G.I. 21
 Pânzaru C. 560
 Pariza G. 980
 Pascu M. 253, 530
 Patriche M. 711
 Patrichi B.E. 598
 Pătru E. 796
 Patrulea S. 703
 Persecă T. 471, 496
 Perșea M. 999
 Petcu A.E. 620
 Petrescu Gh. 719
 Petrescu Z. 253, 646
 Petreș T. 203
 Petrișor O. 183
 Petrovanu C. 630
 Petrovanu R. 630
 Petrovici Cr.M. 108, 612
 Pintilie R.A. 449, 744
 Pisoschi C. 1076
 Poeată I. 554
 Poiată A. 786, 832, 843, 1104
 Pop A. 224
 Pop M. 959
 Pop R.B. 1019
 Popa Cr. 965, 1054, 1061
 Popa I.M. 547
 Popa Paula 393
 Popa R.F. 965, 1054
 Popescu B.A. 711
 Popescu E. 1054, 1061
 Popescu O. 76
 Popia I. 427, 993
 Preda D.M. 224
 Pricop Z.F. 986
 Prodan M.R. 947
 Profire L. 249, 1104
 Puha C. 993
 Pui A. 959
 Puiu G.M. 598
 Pușchiță M. 635
 Putnoky S. 805
R
 Rada C. 489
 Radu I. 100
 Radu L. 1003
 Radu Leca E. 947
 Răjnoveanu R. 959
 Raza A. 965
 Rădulescu L. 130
 Rednic N. 119
 Richter G. 411
 Roată C. E. 707
 Romedea N. S. 416
 Roșca M.G. 698
 Rotaru H. 229, 240, 512
 Rothmund M. 411
 Rugină A. 88
 Russu G. 327, 590
 Russu R. 327
 Rusu A. 356
 Rusu T.E. 88
 Rusu V. 9, 174, 289, 688, 730, 875
 Rușanu V. 598
S
 Sader R. 229
 Sajin M. 183
 Sand C. 525
 Sandu L. 986
 Sas F. 805
 Săvoiu G. 331, 902
 Savu B. 812
 Savu D. 66
 Săndulache L. 890
 Săveanu I. 1043
 Schiller A. 922
 Scriciu M. 1076
 Scripcariu V. 191, 698
 Segall L. 343
 Seica A. 922
 Sfeatu R. 812
 Simionică G. 66
 Sipos E. 848
 Skang N. 790
 Socolov D. 1007
 Sofras F. 126
 Solovan C. 635
 Solovăstru L. 253
 Stamatin M. 942
 Stamatou K. 126
 Stan A. 1115
 Stan C.I. 220
 Stan C.D. 1104
 Stan M. 313
 Stanciu C. 59, 308, 688, 890, 914
 Stanciu G. 812
 Stârcea M. 35, 932
 Stănculescu C. 1076
 Stănescu Popp A. 351
 Stănescu U. 522, 832, 843, 1092
 Stăniceanu F. 828
 Stătescu L. 646
 Stelea C. 1054, 1061
 Stocan R. 598
 Stoian R. 980
 Stoica L. 220, 703
 Stoica O. 293, 616, 938
 Stratone A. 455
 Suciu I. 812
 Suciu O. 805
 Szalontay A.S. 641
Ș
 Șargu G. 406
 Șerbănescu A. 229, 240
 Șpac A.F. 832, 843
 Ștefan S. 656, 673, 1003
 Ștefanache A. 1104
 Ștefanache F. 83, 366, 947
 Ștefănescu C. 730
 Ștefănescu E. 246
T
 Tamaș C. 1003
 Tanasi M. 208
 Tărcoveanu E. 165, 393, 688
 Tătarciuc M.S. 234, 517
 Tătarângă G. 246, 522
 Teodor A. 108, 478
 Teslariu E. 769
 Toma C.M. 538
 Toma V. 538, 1066
 Trăistaru T. 812
 Trifan A. 59, 308, 914
 Trifan M. 483, 502, 1050
 Tuchiluş Cr. 249, 786, 832, 843
 Tudor A. 331, 902
 Tudorache V. 213
 Turiceanu M. 337
 Turnea M. 538
Ț
 Țânțaru G. 1104
 Țărălungă Gh. 1098
 Țepeluș M. 196
 Țigău M.M. 502
 Țovărnac M. 483
 Țuculină M. 1076
U
 Ungureanu D. 196, 1066
 Ungureanu G. 293
 Ungureanu M. 860
 Ungureanu M. 263, 1115
 Ungureanu S. 343
 Ursoniu S. 805
 Ursu L. 66
V
 Vancea S. 848
 Varlan M. 612
 Vasile C. 530
 Vasilescu A. 406, 688
 Vasiluș D. 646
 Vasincu D. 669
 Vâță A. 108
 Vâță D. 253
 Vegheș S. 136
 Veisa G. 343
 Veliceasa B. 993
 Vereștiuc L. 547
 Vintilă D. 393
 Vișan V. 1007
 Vițalariu A.M. 234, 517
 Vlad C. 662
 Vlad N. 393, 688
 Vlaicu B. 805
 Vlase L. 525, 837
 Voroneanu M. 821, 1084
W
 Whael K. 366
Z
 Zagnat M. 1092
 Zaharia D. 263, 1115
 Zaib K. 965
 Zamfir M. 220
 Zanoschi G. 1034
 Zbranca E. 951
 Zeilhofer H. Fl. 229
 Zlei M. 196, 1066
 Zugun Eloae Fl. 165, 719, 738
 Zurac S. 828

INDEX

CUVINTE CHEIE

- A1298C GENETIC
 POLYMORPHISM 76
 ABDOMINAL TRAUMA 398, 676, 1003
 ACETABULAR PROTRUSIO 427
 ACHILLES TENDON RUPTURE 993
 ACTIVE / PASSIVE
 IMMUNOTHERAPY 371
 ACUPUNCTURE 455
 ACUTE MYELOID LEUKEMIA 196
 ACUTE RESPIRATORY
 DISTRESS SYNDROME 174
 ADIPOKINES 719
 ADIPONECTIN 719, 882
 ADNEXAL MASSES 1007
 AESTHETIC REHABILITATION 517
 AIDS PATIENT 100
 ALCHOLISM
 COMPLICATIONS 662
 ALCOHOLIC KETOACIDOSIS 321
 ALGODISTROPHY 455
 ALLIUM CEPA L. 522
 ALLOPLASTY 980
 ALZHEIMER DISEASE 641
 AMPc 11
 ANAEROBIC GRAM-
 NEGATIVE BACILLI 790
 ANGITENSINOGEN 719
 ANIMAL MODEL 174
 ANION GAP 321
 ANKYLOSING SPONDYLITIS 502
 ANTHROPOLOGY 489
 ANTIMALARIAL DRUGS 646
 ANTIMICROBIAL ACTIVITY 832, 843
 ANTITUBERCULOSIS ACTION 860
 ANTIVIRAL AGENT 877
 AORTO-ILIAC DISEASE 965
 AORTO-UNI(BI)FEMORAL
 BYPASS 965
 APOPTOSIS 437
 ARALIA MANDSHURICA 1092
 ARCUATE EMINENCE 208
 ARONIA MELANOCARPA 757
 ARTERIAL CALCIFICATION 21
 ARTERIAL HYPERTENSION 366, 908
 ARTERIAL STIFFNESS 908
 ATHEROSCLEROSIS 42
 AUTOLOGUS MATERIAL 965
 AXILLARY WOUND 999
 BACTERIOLOGIC DIAGNOSIS 104
 BEHAVIORAL DISTURBANCES 641
 BIOCOMPATIBILITY 530, 1088
 BIOELECTRICAL IMPEDANCE ANALYSIS 344
 BIOMECHANICAL BEHAVIOUR 1072
 BIOTECHNOLOGY 542
 BISHYDRAZONES 246
 BIVALENT CATIONS 726
 BLEEDING 313
 BONE-ALP 635
 BONE MARROW STROMAL
 CELLS 196
 BONE REMODELING 635
 BONE REPAIR 1061
 BONE TURNOVER MARKERS 635
 BORRELIA SPP. 496
 BREAST CANCER 51, 630, 775
 BUPIVACAINE 142
 C REACTIVE PROTEIN 1019
 CALCIUM 11, 726
 CANCER 432
 CAPTOPRIL 848
 CARCINOMA 115
 CARDIOVASCULAR RISK
 FACTORS 337, 1038
 CASEATING NECROSIS
 GRANULOMA 959
 CASTELMAN'S DISEASE 698
 CAUDAL ANAESTHESIA 142
 CELIAC DISEASE 351
 CELL ADHESION 432
 CELL SIGNALING 896
 CEREBROSPINAL FLUID 108
 CERVICAL CANCER 775
 CERVICAL METASTASES 379
 CHEMOTHERAPY 583
 CHILBLAIN LUPUS 646
 CHILD 999
 CHILDREN 42, 142, 327, 932
 CHITOSAN 547
 CHOLECYSTECTOMY 669
 CHOLESTEROL 66
 CHRONIC DISEASE 662, 1115
 CHRONIC HEMODIALYSIS
 PATIENS 94
 CHRONIC HEPATITIS 914
 CHRONIC KIDNEY DISEASE 896, 922
 CHRONIC OBSTRUCTIVE
 PULMONARY DISEASE 213
 CILIMUM 11
 CIPROFLOXACIN 652, 786, 955
 CIRRHOSIS 669, 890
 CLASS II DIVISION 1
 MALOCCLUSION 240
 CLEFT LIP 229
 CLEFT PALATE 229
 COAGULATION 313
 COCHLEAR IMPLANT 130
 COELIOMESENTERIC BUTTON 220
 COGNITIVE IMPAIRMENT 598
 COLECISTECTOMY 673
 COLLAGEN 547
 COLONIC ADENOCARCINOMA 183
 COLONIC CANCER 805
 COLONOSCOPY 59
 COLORECTAL CANCER 59
 COLORECTAL CARCINOMA 165
 COLORECTAL POLYPS 59
 COMBINED SURGICAL
 ORTHODONTIC APPROACH 240
 COMPLIOR 908
 COMPUTED TOMOGRAPHY 224
 CONFOCAL LASER SCANNING
 MICROSCOPY 812
 COPPER 253
 CORONARY FLOW RESERVE 711
 CORONARY HEART DISEASE 337
 CORONARY
 MICROCIRCULATION 711
 CRYPTOCOCCUS 100
 CT IMAGING 620
 CTGF 1026
 CYR 61 1026
 CYSTIC MUCINOUS 422
 CYTOKINES 196
 D.N.A. METHYLATION 42
 DEMENTIA 947
 DENTAL ALLOYS 234
 DENTAL EXTRACTION 1061
 DENTAL IMPLANT 224
 DENTAL PLAQUE 812
 DENTINE 824
 DEPRESSION 947

DERMATOLOGICAL PREPARATION 1098
 DIABETES 21, 757, 1066
 DIABETES MELLITUS 828
 DIET 152, 805
 DIGESTIVE DISEASES 1034
 DIODE LASER 512
 DIVERTICULECTOMY 411
 DIVERTICULUM 411
 DIVORCE 764
 DONEPEZIL 641
 DPPH SCAVENGING ACTIVITY 522
 DUODENAL ULCER 1034
 DUODENUM 411
 DYDROGESTERONE 837
E. COLI 478
 E-CADHERIN 432
 ECG MONITORING 263
 ECHOCARDIOGRAPHY 942
 EDENTULOUS 507
 E-HEALTH 542, 1115
 ELDERLY 293, 796, 951
ELEAGNUS ANGUSTIFOLIA L. 1098
 ELISA 496
 ENAMEL 824
 ENDEMIC 1050
 ENDOCARDITIS 416
 ENDOGENOUS CALCI-FICATION INHIBITORS 21
 ENDOGENOUS PIGMENT 1054
 ENDOMETRIAL CANCER 775
 ENDOMETRIAL CARCINOMA 437
 ENDOMETRIAL HYPERPLASIA 437
 ENDOTHELIAL DISFUNCTION 908
 END-STAGE RENAL DISEASE 344
 ENTEROCUTANEOUS FISTULA 656
 EPIDEMIC 1050
 EPIDEMIOLOGY 299, 483, 502, 616, 1038
 EPITHELIAL HYPERPLASIA 828
 ERYTHROMYCIN ESTERS 1104
 ERYTHROMYCIN
 ETHYLSUCCINATE 1104
 ESSENTIAL OIL 832, 843
 ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION 1038
 ESTROGEN RECEPTOR 437
 EVOKED POTENTIALS 542
 EXPERIMENTAL BIOFILM 812
 EXTRAMERIDIAN POINTS 455
 EXTREME VALUES 466
 FAILURE IN ORAL SURGERY 1084
 FAMOTIDINE 856
 FATTY LIVER 882
 FEMORAL ARTERY 707
 FEMORAL VEIN GRAFT 965
 FERRITIN METABOLIC 308
 FETAL ACIDOSIS 972
 FETAL ELECTROCARDIOGRAPHY 972
 FEVER 602
 FINITE ELEMENT ANALYSIS 266
 FLAVONOIDS 249
 FLEXIBLE ACRYLATE 1088
 FLOWERS SOFT EXTRACT 1098
 FOBIC STIMUL 821
FOENICULUM VULGARE 832
 FOTIFIED BREAD 951
 FREE RADICALS 1012
 GAMMA-INTERFERON 108
 GASTRIC LYMPHOMA 191, 738
 GASTRIC ULCER 750
 GENERAL SINDROM OF ADAPTATION 455
 GENITAL PROLAPSE 986
 GENOME 877
 GENOTYPE 152, 877
 GINGIVAL FIBROSIS 1076
 GINGIVAL INFLAMMATION 1076
 GINGIVAL OVERGROWTH 1026
 GLOMERULAR FILTRATION RATE 922
 GLUTEN-FREE DIET 351
 GROSS DOMESTIC PRODUCT 460
 HAEMODIALYSIS 344
 HDL-CHOLESTEROL 66, 630
 HEALTH COSTS 466
 HEALTH INFORMATION 538
 HEALTH CARE 538
 HEARING LOSS 489
 HEART FAILURE 293
 HEART RATE VARIABILITY 263
HELICOBACTER PYLORI 890
 HEMANGIOMA 512
 HEMOSIDEROSIS 914
 HEMOSTASIS 313
 HEPATIC ENCEPHALOPATHY 890

HEPATIC METASTASES 165
 HIPERTROPHY
 CARDIOMYOPATHY 703
 HISTOLOGICAL PATTERN 449
 HIV INFECTION 598
 HIV-ASSOCIATED DEMENTIA 598
 HPLC 525
 HUMAN NEPHRON 203
 HUMAN PLASMA 837
 HUMAN TOXOCARIASIS 616, 938
 HYALINE-VASCULAR TYPE 698
 HYDROGEN PEROXIDE SCAVENGING ACTIVITY 522
 HYDROLYZED COLLAGEN 530
 HYPERTENSION 331, 902
 HYPOGAMMAGLOBULINEMIA 356
 HYPOXIC CARDIOMYOPATHY 942
 IDIOPATHIC GINGIVAL HYPERTROPHY 1076
 IMMUNOHISTOCHEMICAL 432
 IMMUNOHISTOCHEMISTRY 51, 165, 1076
 IMMUNOMODULATOR 1092
 IMPLANTS 507
IN VITRO ACTIVITY 786
 INCIDENCE 769, 1050
 INCISIONAL ENDOMETRIOSIS 393
 INCISIONAL HERNIA 980
 INFERTILITY 136
 INFLAMMATORY RESPONSE 1019
 INSULIN-RESISTANCE
 HEPATIC IRON OVERLOAD 308
 INTERLEUKIN-1 α 1066
 INTERNATIONAL TRAVEL 602
 INTERVENTIONAL APPROACH 299
 INTIMA MEDIA THICKNESS 337
 INTRAOPERATIVE LESION 673
 INTRAOPERATIVE MONITORING 554
 INTRAPERITONEAL ADHERENCE 744
 IRON DISTRIBUTION 914
 IRON STAINING 914
 ISATIN 246
 ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY 1012
 ISONIAZID 249
 ISTMOPEXY TECHNIQUE 986
 JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS 88
 KI-67 183, 738
 KINETOTHERAPY 111
KLEBSIELLA SPP. 478
 LABOUR 972
 LAPAROSCOPIC SPLENECTOMY 416
 LAPAROSCOPY 669
 LASERTHERAPY 512
 LATENT CANCER 126
 LBW INFANT 35
 LC-MS 837
 LEGISLATION 769
 LEPTIN 719, 882
 LEPTOSPIROSIS 483, 612
 LEUKOTRIENE ANTAGONIST 750
 LEVATOR VELI PALATINI MUSCLE 229
 LIKELIHOOD RATIO 932
 LINEAR TOMOGRAPHY 224
 LIVER AND RENAL FAILURE MIALGIC 612
 LIVER DISEASE 313, 1034
 LIVER TOXICITY 356
 LYMPHOEPITHELIAL LESIONS 191
 LYMPHOID TISSUE 698
 MAGNESIUM 726
 MAPK 11
 MARRIAGE 764
 MDR CANCER 730
 MDRD FORMULA 922
 MECHANICAL STRESS 554
MELISSA OFFICINALIS L. 522, 843
 MEMANTINE 641
 MEMBRANE SELECTIVE ELECTRODES 856
 MENINGITIS 100
 MENOPAUSE 630
 METABOLIC ACIDOSIS 321
 METAL-CERAMIC RESTORATIONS 517
 METALLOPROTEINASES 437
 METANEPHROS 203
 METASTASIS 432
 METHOTREXATE 356
 MICROENVIRONMENT 165
 MIDDLE CRANIAL FOSSA 208

MILITARY HOSPITAL ADMISSION 1034
 MMP-3 1076
 MMP 9 744
 MODULATION 726
 MOLECULAR CLASSIFICATION 51
 MONOGENIC DISORDERS 152
 MONONUCLEOSIS 652, 955
 MONTELUKAST 750
 MORFOGENESIS 824
 MORPHO-FUNCTIONAL REHABILITATION 229
 MTHFR GENE 76
 mTOR 11
 MULTICAUSAL ETIOLOGY 502
 MULTIFACTORIAL DISORDERS 152
 MULTIPLE ORGAN INJURY 1003
 MYOCARDIAL INFARCTION 66
 MYOCARDIAL MICROCIRCULATORY DYSFUNCTION 711
 MYOCARDIAL OXIDATIVE STRESS 1012
 NATURAL FOCI 471
 NECK NODE METASTASES 379
 NEMATODE 616
 NERVES SECTION 999
 NERVOUS ROOTS 554
 NEURAL-SURGICAL INJURY 676
 NEUROLOGICAL INJURIES 398
 NEUROPSYCHOLOGICAL 83
 NEUTROPHIL 258
 NEWBORN 942
 NITRIC OXIDE 908
 NIZATIDINE 856
 NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS 308, 882
 NONCASEATING EPITHELIOID CELL GRANULOMA 959
 NUTRIGENOMICS 152
 NUTRITION 35
 NUTRITIONAL 35
 NUTRITIONAL BEHAVIOR 796
 NUTRITIONAL STATUS 344
 NUTRITIONAL SURVEY 796
 OBESITY 590
 OBSTRUCTION 411
 OCCUPATIONAL DISEASES 769
 ORAL AND MAXILLOFACIAL INFECTIONS 790
 ORAL MUCOSA 1054
 ORAL REHABILITATION 507
 ORAL SOLUTION 848
 ORTHOPEDIC CORSET 111
 OSTEOPENIA 88
 OUTCOMES 999
 OVARIAN CANCER 583, 775
 OVARIAN DRILLING 136
 OXIDATIVE STRESS 757
 P53 183
 PAEDIATRIC DENTAL ANXIETY 821
 PAIN TOLERANCE 821
 PAINFULL STIMUL 821
 PANCREAS TUMORS 422
 PANCREATIC DISEASES 119
 PANCREATIC PSEUDOCYST 119
 PANCREATITIS 662
 PANORAMIC RADIOGRAPHY 224
 PARAPHARYNGEAL SPACE LESIONS 620
 PARASITES 616
 PARASITOSIS 938
 PARTIAL PROSTHETIC 1072
 PARTICULAR TOPOGRAPHY 980
 PATIENT 538
 PATIENT MONITORING 1115
 PATIENT-MARKER OF FAILURE 1084
 PCNA INDEX 437
 PEPTIC ULCER 890
 PERCUTANEOUS SUTURE 993
 PERINATAL HYPOXIA 942
 PERIODONTAL DISEASE 1066
 PERNIO 646
 PGP PROTEIN 730
 PHYSICAL DEFORMATION 387
 PIGMENTED LESIONS 1054
 PKC INHIBITOR 258
 PKC ISOFORM 258
 PLASTIC SURGERY 229
 POLINERIC INERT SUBSTRATA 812
 POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE 11
 POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME 136
 POLYPHENOLS 525
 POLYTRAUMA 398
 POLYTRAUMATISM 676
 POLYVINYL CHLORIDE 530

POSTERIOR TIMPANOLOGY 130
 POSTEXTRACTIONAL HEALING 1061
 POST-OPERATORY PROGRESS 1084
 POVERTY LINE 460
 PREECLAMPSIA 1019
 PREGNANCY 1007
 PREVALENCE 502, 922
 PROGESTERON RECEPTOR 437
 PROGNOSIS 119, 1019
 PROPHYLAXY 293
 PROSTATE BIOPSY 126
 PROTECTIVE LAYER 980
 PSA 126
 PSORIASIS 253
 PSORIATIC ARTHRITIS 635
 PSYCHOGENIC PAIN 327
 PSYCHOLOGICAL IMPACT 387
 PSYCHO-VERBAL STIMULATION INTERFACE 542
 PUBLIC HOSPITAL 466
 PULMONARY ENDOTHELIAL DYSFUNCTION 213
 PULMONARY HYDATIDOSIS 682
 PYLORI ANTIBODIES 191
 PYOGENIC HEPATIC ABSCESES 688
 QUANTITATIVE SEMI-AUTOMATED IMAGE ANALYSIS 744
 QUANTITATIVE ULTRASOUND 88
 RABBIT 174
 RADICAL NECK DISSECTION 379
 RAH 299
 RANITIDINE 856
 RANKL 635
 RASH 652, 955
 RECTO-ANAL CANCER 805
 RECURRENT ABORTIONS 371
 REDUCING POWER 522
 REMOVABLE PROSTHESIS 507, 828
 RENAL ANEMIA 94
 RENAL FIBROSIS 896
 REPLICATION 877
 RESISTANCE 478
 RESORPTION 1088
 RESPIRATORY FUNCTION 590
 RESPONSIVENESS TO rHuEPO 94
 REWARD SYSTEM 726
 RISK FACTORS 775
 ROS 258
 RUTIN 249
 SALAZOPYRIN 652, 955
 SAMBUCCUS NIGRA 757
 SAPONINS 1092
 SARCOIDOSIS 959
 SCAFFOLDS 547
 SCHIZOPHRENIA 76
 SCOLIOSIS 111
 SELECTIVE NECK DISECTION 379
 SEMISYNTHESIS 1104
 SENSITIVITY 932
 SEPSIS 656
 SEPTAL MYOMECTOMY 703
 SEROEPIDEMIOLOGICAL ASSESSMENT 471
 SHADE DETERMINATION 517
 SHOCK 1003
 SIGNALING PATHWAYS 11
 SILICONIC BIOMATERIALS 1088
 SIMULATION METHODS 1072
 SKIN DISEASES 253
 SKIN INFECTION 104
 SMALL-COLONY VARIANT S. AUREUS 104
 SOCIO-PROFESSIONAL INTEGRATION 387
 SOFTWARE FOR HEALTH CARE 538
 SPECIFICITY 932
 SPLENIC INFARCTION 416
 ST EVENT 972
 STABILITY 848
 STAPHYLOCOCCI 775
 STATISTIC EVOLUTION 764
 STROKE 66, 366, 947
 STRUMA OVARI 406
 SUPERFICIAL FASCIAL SPACES ABSCESS 790
 SUPERIOR MESENTERIC ARTERY 220
 SUPERIOR SEMICIRCULAR CANAL 208
 SURGERY 115, 682
 SURGICAL TECHNIQUE 148
 SURGICAL TREATMENT 688
 SYNDROME 308
 SYNTHESIS 246
 T/QRS RISE 972
 TBE-CEE 471
 TELEMEDICINE 1115

TEMPERATURE DISTRIBUTION 266
 TEMPORAL AIR CELLS 208
 THALAMIC HEMORRHAGE 83, 366
 THERAPY 11, 299
 THIADIAZOLIC AND TRIAZOLIC DERIVATIVES 860
 THYROID 115
 TIMP-2 1076
 TISSUE REGENERATION 547
 TNF α 882
 TOBACCO SMOKING 213
 TOPOISOMERASE II α 738
 TOTAL HIP ARTHROPLASTY 427
 TOXOCARA 616, 938
 TRANSCORTICAL APHASIA 83
 TRANSESOPHAGEAL ECHOGRAPHY 703
 TREATMENT 483
 TREATMENT OPTIONS 896
 TRUE ANEURYSM
 POSTTRAUMATIC 707
 TUBERCULOSIS 249, 959
 TUBERCULOUS MENINGITIS 108
 ULTRASONOGRAPHY 119
 ULTRASOUND 1007
 ULTRASTRUCTURE 203
 UNEMPLOYMENT RATE 460
 URETERAL CICATRIZATION 449
 URIC ACID 902
 URINARY INCONTINENCE 986
 URINARY TRACT INFECTION 478, 932
 URINE CULTURE 932
 UTERINE FIBROMA 148
 VAGINAL VAULT PROLAPSE 986
 VARICOSE ULCER 253
 VIMETIN 1076
 VIRAL HEPATITIS A 1050
 VITAMIN D 951
 VITAMIN DEFICIENCY 824
 WIRELESS DEVICE 1115
 YIN-YANG 455
 ZINC 253
 ZOOANTHROPONOSIS 483
^{99m}Tc TETROFOSMIN 730

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI

Revista Medico-Chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași publică articole originale (de cercetare fundamentală și clinică), articole tip trecere în revistă (review) și actualități (update), articole tip prezentare de caz, note clinice și experimentale, recenzii, articole tip scrisoare către editor, informări asupra unor reuniuni științifice etc. în domeniul medicinei și în domeniile conexe. Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepția lucrărilor publicate în rezumat.

Pentru **articolele originale** conținutul trebuie structurat în următoarele secțiuni: INTRODUCERE, MATERIAL ȘI METODĂ, REZULTATE, DISCUȚII, CONCLUZII, MULȚUMIRI, BIBLIOGRAFIE.

Secțiunea Introducere (i) oferă suportul de informații care susține, în baza literaturii de specialitate, subiectul vizat și (ii) indică scopul pentru care a fost realizată cercetarea, subliniind elementele de noutate prin care se individualizează aceasta.

Secțiunea Material și metodă include date precise, reproductibile și verificabile, asupra materialului studiat, elementelor testate și criteriilor de evaluare.

Secțiunea Rezultate prezintă, concis, datele obținute (inclusiv sub formă de tabel sau figuri). În raport de scopul urmărit, acolo unde este cazul, rezultatele sunt validate printr-o prelucrare statistică adecvată. Textul acestei secțiuni va fi scris utilizând timpul trecut.

Secțiunea Discuții urmărește interpretarea rezultatelor obținute în cercetarea realizată, semnificația lor științifică fiind analizată în raport cu lucrările altor autori dedicate aceleiași subiect și raportate în fluxul principal de publicații.

Secțiunea Concluzii subliniază aportul adus de cercetare în progresul cunoștințelor în domeniu.

Secțiunea Mulțumiri include numele unor instituții, organizații sau persoane care au contribuit decisiv în realizarea studiului.

Articole tip **trecere în revistă** (review) și **actualități** (update) asupra unor subiecte de interes sunt în principal solicitate de editori, fiind însă luate în considerare, în sistem de peer-review, și cele primite de la autori.

Pentru articolele tip **prezentare de caz**, conținutul trebuie structurat în următoarele secțiuni: INTRODUCERE, PREZENTAREA CAZULUI, DISCUȚII.

PREGĂTIREA MANUSCRISULUI

Pregătirea manuscrisului se va face în conformitate cu instrucțiunile publicate în: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals (1994) *Lancet* 1996; 348; V2; 1-4.

Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman 12 pts. Revista folosește ortografia cu ă și sunt. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos.

Abrevierile nu trebuie utilizate excesiv și trebuie explicate la prima apariție în text.

Materialele nu vor depăși: articole originale - 6 pagini/2500 cuvinte; articole tip trecere în revistă (review) și actualități (update) - 8 pagini/3500 cuvinte; articole tip prezentare de caz - 4 pagini/1700 cuvinte; note clinice și experimentale - 3 pagini/1300 cuvinte; recenzii, articole tip scrisoare către editor, informări asupra unor reuniuni științifice - o pagină/450 cuvinte. Revista își rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare și aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficiențelor de conținut, nu se returnează.

Titlul și autorii

Titlul trebuie să fie cât mai scurt și elocvent pentru conținutul manuscrisului. Titlul se va scrie cu litere de rând. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, prenumele precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Afilierea va cuprinde instituția (Universitate și Facultate/Spital) și compartimentul (Departament/Disciplină/Secție) pentru fiecare autor. Autorii sunt obligați să menționeze autorul desemnat pentru corespondență, cu datele de contact (e-mail și telefon).

Rezumatul

Rezumatul va conține:	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* Extrageți elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea materialului și metodelor utilizate (concis și clar)	În rezumat NU vor fi incluse:
* Rezultatele obținute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric și evaluate statistic)	* tabele, figuri sau note bibliografice
* Concluziile cele mai importante și semnificația lor științifică	* informații care nu sunt prezentate în studiu
	* mai mult de 200 de cuvinte

Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulație internațională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaționale. Rezumatul va fi precedat de titlul articolului, tradus în limba engleză, scris cu majuscule, urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model:

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract): Colagen disease are ... (urmează textul scris în continuare, fără aliniat). La sfârșitul rezumatului în limba engleză se vor menționa obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), în conformitate cu INDEX MEDICUS și MEDLINE.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu litere capitale.

Figurile și tabelele trebuie inserate echilibrat în text. Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoțite de titlu și legendă.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, vor avea o lățime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) și vor fi menționate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- fotografii scanate la o rezoluție de minim 300 dpi și prelucrate ulterior pe calculator, fișier original (*.TIFF, *.JPG);

- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menționate în text, fișier original (*.XLS, *.CDR).

Titlul și legenda figurilor vor fi scrise conform modelului:

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menționate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text și vor avea o lățime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depășească lățimea unei pagini. Titlul tabelului va fi poziționat deasupra tabelului conform modelului:

TABELUL III

Date analitice comparative

Bibliografia

Referințele bibliografice trebuie numerotate cu cifre arabe în ordinea apariției în text (deci nu în ordine alfabetică). Bibliografia va fi plasată la sfârșitul articolului și va cuprinde numai referințele citate în text (prin menționarea în paranteză a numărului referinței). Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform Index Medicus.

Dacă un articol are maximum 6 autori vor fi transcrise toate numele. În cazul în care sunt 7 sau mai mulți autori, se vor menționa doar numele primilor 3 autori la care se adaugă abrevierea et al.

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei:

Articole din reviste:

Amura SG. Neurotransmitter transportor: recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993; 16: 73-93.

Tonis PJ, von Sandick JW, Nieweg OE et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 305-311.

Cărți:

Titlul unei cărți:

Ashcroft FM. *Ion Channels and Disease*. San Diego, London: Academic Press, 2000.

Capitol dintr-o carte:

Pandiom MR, Fischer DA. Immunoradiometric assays. In: Scabes CG editor. *Handbook of Endocrine Research Techniques*. New York, London: Academic Press, 1993, 26-52.

Pentru alte situații se va consulta site-ul: www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

TRIMITEREA MANUSCRISULUI

Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură față cu lățimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacția Revistei Medico-Chirurgicale sau trimise prin poștă pe adresa Societății de Medici și Naturaliști Iași, însoțite de formatul electronic, pe disketă sau CD-Rom, menționându-se procesorul de text folosit (de preferință Word).

COPYRIGHT

Acceptarea articolului pentru publicare implică asumarea transferului dreptului de proprietate intelectuală al autorilor asupra revistei. Formularul pentru copyright va fi semnat de autorul desemnat pentru corespondență.

ÎN ATENȚIA AUTORILOR

Deoarece este necesară contribuția materială a autorilor la cheltuielile de editare și tipărire ale Revistei Medico-Chirurgicale, începând cu numărul 1/2008 se impun următoarele condiții:

1. Membrii cotizanți ai Societății de Medici și Naturaliști Iași pot publica articole fără achitarea unei taxe.
2. Autorii care nu sunt membri cotizanți ai Societății de Medici și Naturaliști Iași vor achita o taxă de 50 RON în contul RO72RNCB0175033604340001, chitanța fiind prezentată odată cu depunerea articolului.



Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași